

N° d'enregistrement

au C.N.R.S.

THESE DE DOCTORAT D'ETAT ES SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES DE PARIS

par

Alain KRIEF

pour obtenir

le grade de Docteur ès-Sciences

Sujet : CYCLOADDITION DES YNAMINES AVEC LES DOUBLES LIAISONS ET LES
TRIPLES LIAISONS ELECTROPHILES.

Soutenue le 27 FEV. 1970 devant la Commission d'Examen

M. J. RIGAUDY	Président
Mlle B. TCHOUBAR	Examineurs
Mlle J. FICINI	
M. L. GHOSSEZ	

N° d'enregistrement

au C.N.R.S.

THESE DE DOCTORAT D'ETAT ES SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES DE PARIS

par

Alain KRIEF

pour obtenir

le grade de Docteur ès-Sciences

Sujet : CYCLOADDITION DES YNAMINES AVEC LES DOUBLES LIAISONS ET LES
TRIPLES LIAISONS ELECTROPHILES.

Soutenue le

1970 devant la Commission d'Examen

M. J. RIGAUDY Président

Mlle B. TCHOUBAR Examineurs

Mlle J. FICINI

M. L. GHOSEZ



A mes parents

A ma femme

A ma fille

Cette thèse a été réalisée au Laboratoire de Chimie Organique de Synthèse, sous la direction de Mademoiselle J. FICINI, Professeur.

Je lui témoigne ma profonde gratitude pour l'aide précieuse de ses conseils et de son expérience qu'elle n'a cessé de me prodiguer au cours de la réalisation de ce travail et de sa rédaction.

Je lui suis reconnaissant d'avoir su me faire partager son goût pour la recherche.

J'exprime mes respectueux remerciements à Monsieur J. RIGAUDY, Professeur, Mademoiselle B. TCHOUBAR, Directeur scientifique, et Monsieur L. GHOSSEZ, Professeur, qui ont bien voulu juger ce travail.

Je remercie Monsieur E. DORME, pour son précieux concours dans la détermination des analyses élémentaires et Monsieur J. LE QUERE pour l'enregistrement des spectres de masse.

Je tiens également à remercier tous mes camarades du Laboratoire pour l'aide amicale qu'ils m'ont apportée et la sympathie qu'ils m'ont témoignée.

TABLE DES MATIERES.

Introduction p. 1

Chapitre I

Cycloaddition des ynamines avec les triples liaisons électrophiles.

- Action des ynamines sur le dehydrobenzène..... p. 4
- Détermination des structures des adduits obtenus:
des amino anthracènes, des amino phénanthrènes et
d'un amino triptycène.....p. 9
- Conclusion.....p.12
- Partie Expérimentale.....p.14

Chapitre II

Cycloaddition des ynamines avec les p-quinones.

- Action des ynamines sur la p-benzoquinone et la
p-benzoquinone imine et détermination des structu-
res des adduits obtenus.....p.30
- Partie expérimentale.....p.40

Chapitre III

Cycloaddition des ynamines avec les dérivés carbonylés α β éthyléniques.

- Action des ynamines sur les aldéhydes, les cétones
et les esters α β éthyléniques acycliques..... p.52
- Détermination des structures des adduits obtenus:
amides biéthyléniques, amino γ pyrannes, amino
cyclobutène et étude de leur réactivité..... p.59
- Conclusion..... p. 68
- Partie expérimentale..... p.69



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551528_0059

Chapitre IV-1

<u>Cycloaddition de N,N diéthyl amine propyne sur les cyclénones (cyclopenténone Carvone).....</u>	p.119
- Détermination des structures des adduits obtenus: amino bicyclohepténone et amino bicycloocténone..	p.120
- Conclusion.....	p.121
- Partie expérimentale.....	p.131

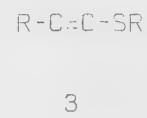
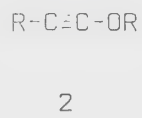
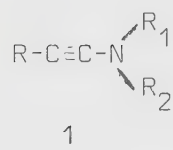
Chapitre IV-2

<u>Contrôle stéréochimique de l'hydrolyse du N,N diéthyl amino-7 bicyclo (3,2,0) heptène-6 one-2..</u>	
- Etude de la réaction.....	p.123
- Détermination de la stéréochimie des acides et des amides (oxo-3 cyclopentyl-2 propanoïque).....	p.125
- Interprétation des résultats.....	p.128
- Conclusion.....	p.130
- Partie expérimentale.....	p.131
- Bibliographie.....	p.156

I N T R O D U C T I O N

Les amines α, β acétyléniques 1 ou ynamines ont suscité depuis 1963 un intérêt croissant en synthèse organique. Alors que de nombreux acétyléniques hétérosubstitués $R-C\equiv C-A$ sont connus depuis longtemps, en particulier les éthers d'ynol ($A=O$) 2 (1) et leurs analogues soufrés ($A=S$) 3 (2), il faut attendre 1960 pour voir figurer dans la littérature (3) la première description d'une ynamine 1.

Le rendement dans ce cas était faible (1,7 %) mais différentes méthodes de synthèse ont été proposées depuis cette date (4,5,6,7,8), en particulier dans notre laboratoire (9). Ces dérivés sont maintenant d'un accès facile, et, bien que hautement réactifs, présentent une grande souplesse d'emploi.



Par comparaison avec les éthers d'ynol 2 d'une part, et les énamines d'autre part, on pouvait s'attendre à ce que les ynamines soient des substrats particulièrement nucléophiles, pouvant être utilisés avec profit en synthèse. L'atome d'azote, directement lié à la triple liaison carbone-carbone, confère en effet à ces dérivés une réactivité toute particulière dont nous avons entrepris l'étude.

Parmi les vastes possibilités qu'offrent ces réactifs nouveaux, les réactions de cycloaddition pouvaient constituer un secteur de choix, en particulier, opposés à des esters acétyléniques, ils pouvaient peut-être engendrer des dérivés cyclobutadiéniques. Or, lorsque nous avons commencé ce travail, peu d'exemples de réaction de cycloaddition des ynamines n'étaient apparus dans la littérature (9a, 12, 27, 28) et ces quelques exemples étaient très encourageants.

Dans ce domaine comme d'ailleurs d'une façon générale, les ynamines se sont révélées être beaucoup plus réactives que leurs analogues oxygénés ou soufrés, et leur comportement se différencie souvent de celui des énamines (10).

Nous décrivons ici les cycloadditions des ynamines avec certains systèmes acétyléniques et éthyléniques électrophiles : le déhydrobenzène, les p. benzoquinones et quelques dérivés carbonylés α - β insaturés (aldéhydes, cétones et esters éthyléniques). Elles nous ont permis d'accéder à différents types d'adduits fort peu décrits dans la littérature, le plus souvent difficiles à obtenir par d'autres voies et qui dans certains cas ont une activité biologique.

Enfin, l'adduit du N,N diéthyl-amino propyne et de la cyclopenténone s'est révélé présenter un intérêt particulier : son hydrolyse conduit, selon les conditions opératoires, à des céto-acides et des céto-amides que l'on peut certes obtenir par réaction de Michael, mais notre réaction présente sur celle de Michael l'avantage d'une grande stéréosélectivité.

Notre travail se divise en quatre parties.

CHAPITRE I - Cycloaddition des ynamines avec les triples liaisons électrophiles

Action des ynamines sur le déhydrobenzène.

CHAPITRE II - Cycloaddition des ynamines avec les doubles liaisons électrophiles.

Action des ynamines sur la p. quinone et la p. benzoquinone imine.

CHAPITRE III - Cycloaddition des ynamines avec les doubles liaisons électrophiles.

Action des ynamines sur les dérivés carbonylés α - β éthyléniques acycliques (aldéhydes, cétones, esters α - β éthyléniques).

CHAPITRE IV - 1- Cycloaddition du N,N diéthyl amino propyne sur les cyclénones (cyclopenténone, carbone).

2- Contrôle stéréochimique de l'hydrolyse de la N,N diéthyl amino-7 méthyl-6 bicyclo (3,2,0) heptène-6 one-2 : une voie d'accès stéréosélective aux (oxo-3 cyclopentyl)-2 propa-noïques.

CHAPITRE I

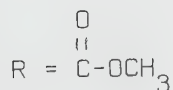
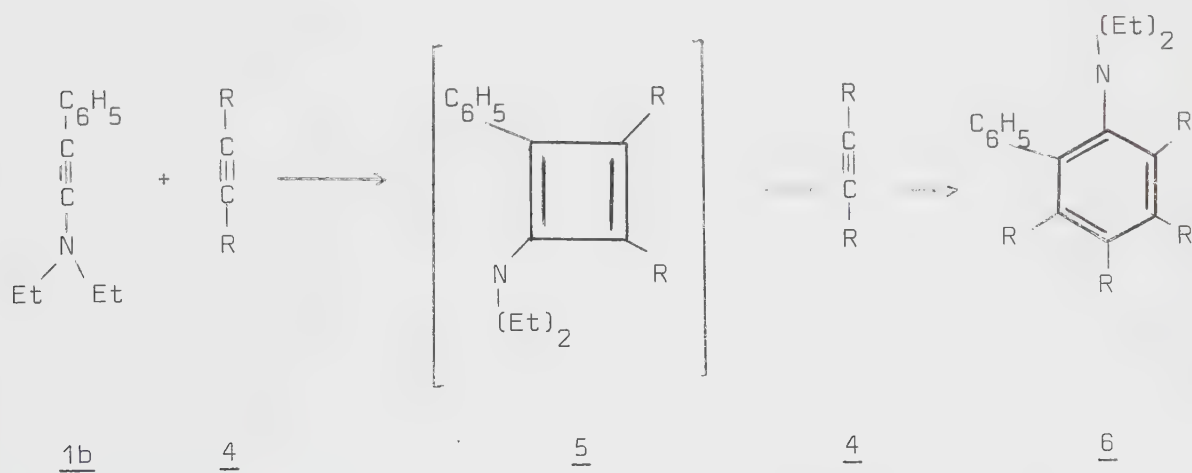
Cycloaddition des ynamines avec les triples liaisons^{*}
électrophiles.

Action des ynamines sur le déhydrobenzène.

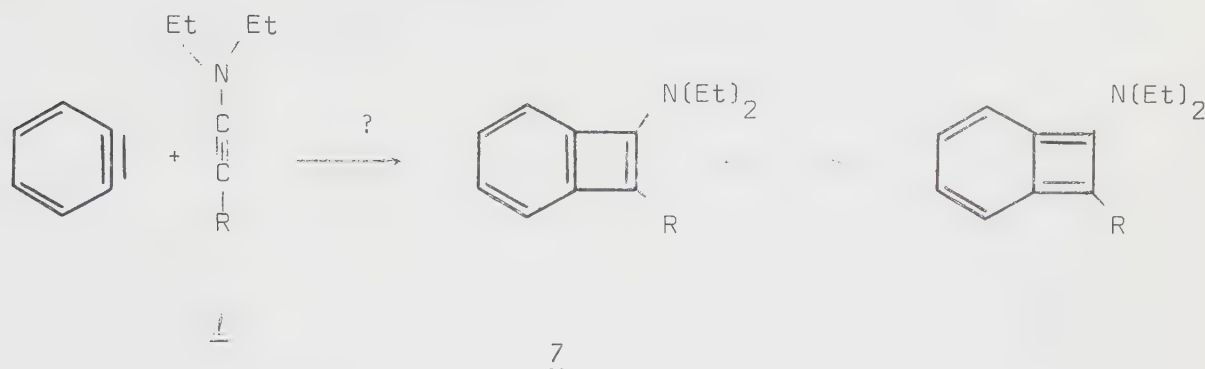
^{*} Le travail décrit dans ce chapitre
à fait l'objet d'une note préliminaire parue au Tetrahedron Letters
p. 4133 (1968).

A - INTRODUCTION

Les énamines des cétones cycliques ou des aldéhydes réagissent sur le diester acétylénique, l'acétylène dicarboxylate de méthyle pour donner un intermédiaire cyclobuténique qui se réarrange par la suite. Ce pouvait être dans le cas des ynamines, un dérivé cyclobutadiénique du type 5. Cependant, il a été montré au laboratoire que la condensation du N,N diéthyl amino phényl acétylène 1b sur la triple liaison activée de l'acétylène dicarboxylate de méthyle 4 (9a-12) conduit, en fait, par réaction d'une mole d'ynamine 1b sur 2 moles d'acétylène dicarboxylate, à la formation d'un dérivé benzénique 6 compatible, avec la formation de l'intermédiaire cyclobutadiénique 5.



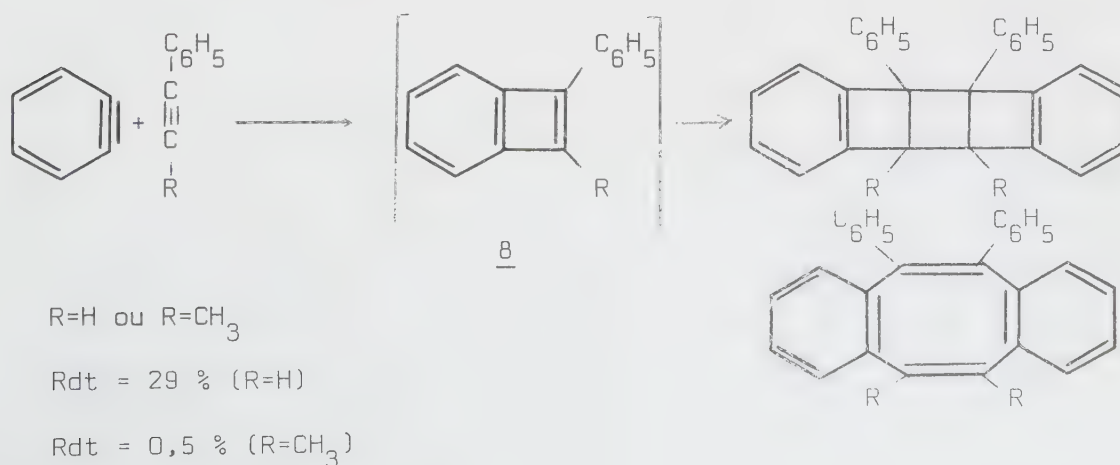
Si tel était le cas, il était possible d'imaginer que les ynamines puissent être des précurseurs de choix d' amino benzocyclobutadiène du type 7.



Si les benzocyclobutadiènes 7, tout comme leur homologue 5 devaient être particulièrement bien stabilisés par la présence d'un système conjugué donneur-accepteur d'électrons, ainsi que Roberts (13-15) l'a suggéré, ils avaient également l'avantage, sur le cyclobutadiène 5, d'une plus grande délocalisation.

Il fallait en premier lieu que les ynamines ne suivent pas la voie inattendue de leur analogue oxygéné, l'étoxyacétylène, qui conduit par réaction avec le déhydrobenzène à l'o.éthoxy phényl acétylène (14) mais celle du phényl-acétylène.

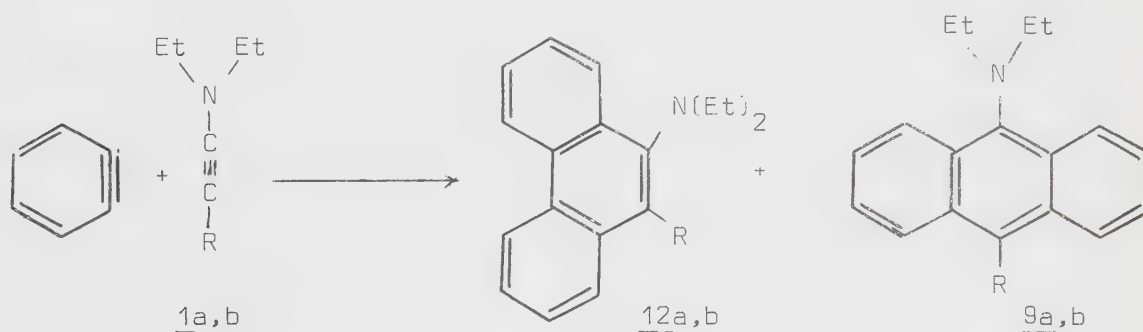
Il est connu en effet que le phényl acétylène, tout comme le phényl-1 propyne réagit sur le déhydrobenzène pour engendrer le benzo-cyclobutadiène 8 (14) qui est piégé dans le milieu réactionnel sous forme de dimère qui se réarrange en cyclo-octatétrène substitué.



Toutefois, la réaction de cycloaddition du déhydrobenzène sur les alcynes n'est ^{bien}illustrée qu'avec des acétylènes mono-substitués. Le diphenyl acétylène, par exemple, qui aurait conduit à un dérivé cyclobutadiénique plus stable, reste totalement inactif (14) dans ces conditions.

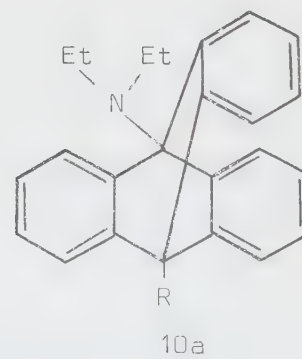
B - RESULTATS

Nous avons fait réagir les ynamines 1b ($R=C_6H_5$) et 1a ($R=CH_3$) sur le déhydrobenzène, engendré par action du magnésium sur l'orthobromo-fluoro benzène dans le THF et n'avons pas décelé la présence de benzocyclobutène 7. Ce benzocyclobutadiène 7, intermédiaire de la réaction, réagit in situ sur le déhydrobenzène, puisque nous isolons plusieurs types d'adduits : un dérivé anthracénique 9, un dérivé phénanthrénique 12 et quand $R=CH_3$ un dérivé du triptycène 10a.



a $R=CH_3$

b $R-C_6H_5$



Nous avons pensé qu'il serait peut être possible d'isoler le benzo-cyclobutadiène 7b (mieux stabilisé que 7a) en travaillant à plus basse température (-40°-30°).

Nous avons engendré le déhydrobenzène par réaction du butyllithium sur le fluoro benzène à -40°-30°, en présence de N,N diéthyl amino phényl acétylène, mais n'avons pu isoler d'adduit entre l'ynamine et le déhydrobenzène ; il se forme dans ce cas d'importantes quantités de triphénylène (F=196 litt F=198 (26)), correspondant à la réaction du déhydrobenzène sur lui-même et l'on récupère de l'ynamine qui ne réagit pas dans ces conditions.

a) Action du N,N diéthyl amino propyne sur le déhydrobenzène.

Lorsque l'on s'adresse au N,N diéthyl amino propyne, la cycloaddition est exothermique et on doit refroidir pour maintenir la température vers 40°.

La réaction terminée, une CPV (SE 30 à 5 %) indique la présence de 45 % d'amino anthracène 9a, 24 % d'amino phénanthrène 12a et 6 % d'amino triptycène 10a.

Nous avons tenu compte de la différence de comportement chimique des adduits précédents pour leurs séparations et leurs purifications.

C'est ainsi que, d'une part, l'amino anthracène est séparé, en grande partie, de l'amino phénanthrène en utilisant sa plus grande basicité. Elle permet de passer au chlorhydrate d'amino anthracène (HCl d=1,19) qui précipite dans l'acétone alors que l'amino phénanthrène et l'amino triptycène restent en solution. L'amino triptycène cristallise dans l'hexane (après neutralisation du filtrat). D'autre part, l'amino phénanthrène, qui est souillé d'un peu d'amino anthracène, est complètement purifié par réaction de Diels-Alder du mélange avec l'anhydride maléique ; l'amino phénanthrène ne réagit pas sur ce composé tandis que l'adduit de l'anhydride maléique avec l'amino anthracène est soluble dans une solution de potasse.

b) Action du N,N diéthyl amino-2 phényl acétylène sur le déhydrobenzène.

La cycloaddition n'est pas exothermique et on doit chauffer pour maintenir la température vers 40°.

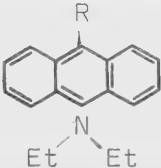
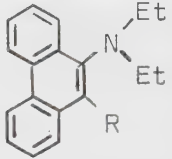
La réaction terminée, la CPV (SE 30 5 %) indique la présence de 24 % d'amino phénanthrène 12b 16 % d'amino anthracène 9b.

La plus grande partie de l' amino phénanthrène 12b est isolé, pur, par cristallisation (acétate d'éthyle hexane).

L' amino anthracène 9b souillé d' amino phénanthrène 12b est séparé de ce dernier par chromatographie sur colonne.

Les rendements ainsi que les spectres ultra violet très caractéristiques des amino anthracènes et des amino phénanthrènes non décrits dans la littérature sont consignés dans le tableau I, les caractéristiques physico-chimiques complètes sont données dans la partie expérimentale.

TABLEAU I

R	Anthracènes <u>9</u> 			Phénanthrènes <u>12</u> 		
	Rdt	U.V. (Ethanol) $\lambda_{\max}$	ϵ	Rdt	U.V. (Ethanol) $\lambda_{\max}$	ϵ
CH ₃	35 %	252 259 342 357 376 396	85 500 103 000 2 600 4 500 7 000 7 000	10 %	248 254 296	épaulement 41 000 ép (5 300)
C ₆ H ₅	10 %	256 341 356 374 395	84 000 2 800 5 000 7 300 7 500	16 %	247 255 295	épaulement 50 000 ép (5 900)

C - DETERMINATION DES STRUCTURES DES ADDUITS 9, 12 et 10

Les structures des amino anthracène 9, des amino phénanthrènes 12 et de l'amino triptycène 10 ont été attribuées d'une part, par des méthodes physiques : en particulier leurs spectres ultra-violet, d'autre part, par voie chimique.

a) Spectres ultra-violet.

Les spectres ultra-violet, consignés dans le tableau I, permettent d'établir la filiation des N,N diéthyl amino anthracène 9a et 9b, ainsi que la filiation des N,N diéthyl amino phénanthrène 12a et 12b.

Les spectres ultra-violet des N,N diéthyl amino anthracène 9 sont en accord avec ceux décrits dans la littérature pour des composés voisins en particulier le méthoxy-9 méthyl-10 anthracène (16) (λ_{max} 260, 330, 340, 360, 378, 402 m μ) et les amino-9 anthracènes (17).

De même les spectres ultra-violet des N,N diéthyl amino phénanthrène sont en accord avec ceux décrits pour des composés de structure similaire, en particulier pour le phénanthrène et le méthoxy-9 phénanthrène (18).

Le spectre RMN du N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 triptycène 10a est compatible avec la structure proposée, de plus, son spectre ultra-violet (λ_{max} 275, 282 m μ) est en accord avec ceux des triptycènes décrits dans la littérature (19).

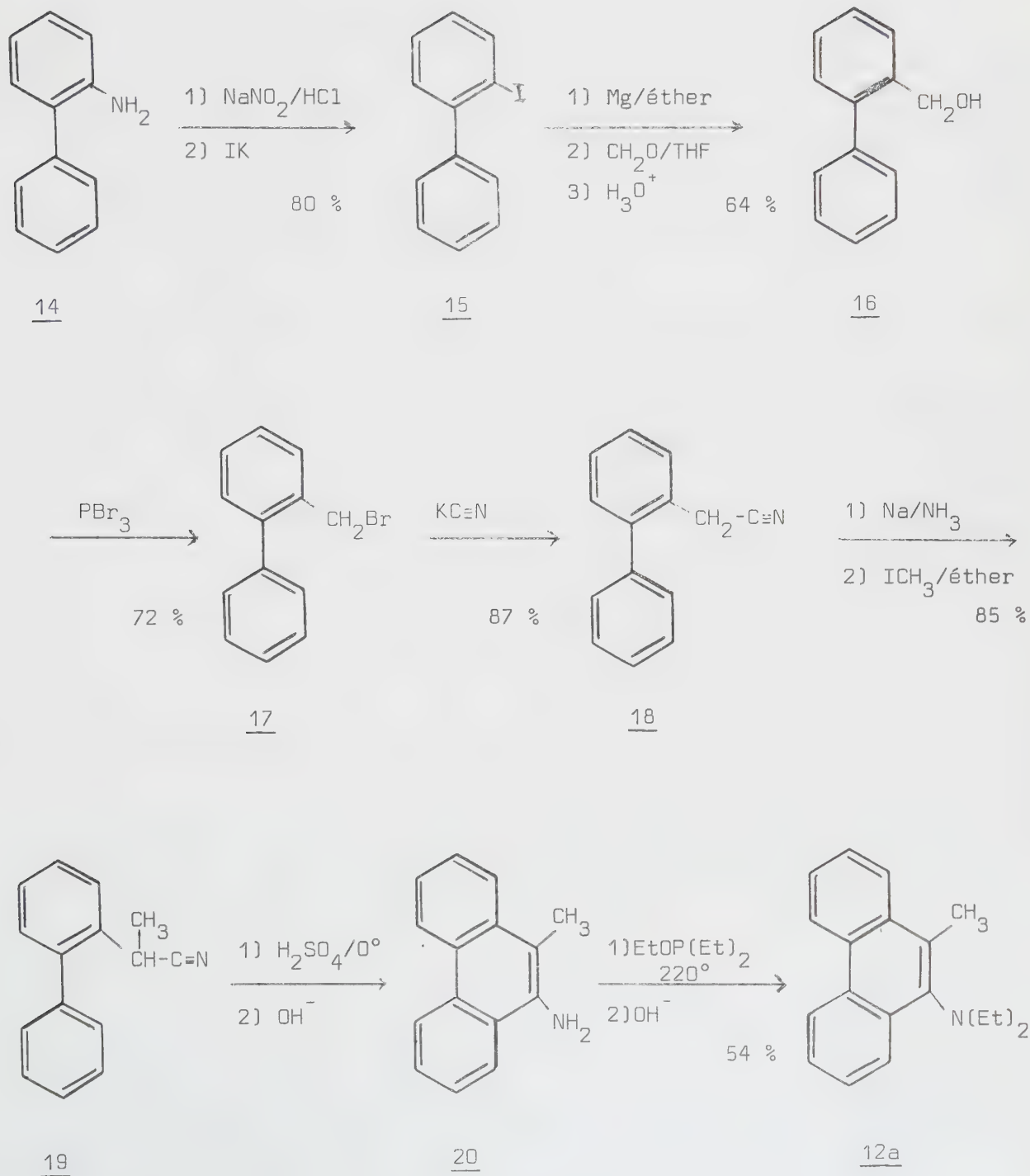
b) Détermination des structures des adduits par voie chimique.

1°) N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 anthracène 12a.

Nous avons comparé le N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 phénanthrène 12a qui est un liquide, avec un échantillon authentique* engendré par alcoylation, à l'aide du diéthyl phosphonate d'éthyle selon (20), de l'amino-9 méthyl-10 phénanthrène 20 préparé à partir du (biphényl-2)-2 propionitrile 19 (21) selon Bradsher (22) (schéma I).

* Les composés 15, 16, 17, 18, étaient décrits dans la littérature (23), néanmoins, leurs méthodes de préparation, elles, étaient mal décrites. Nous avons mis au point chacune de ces étapes.

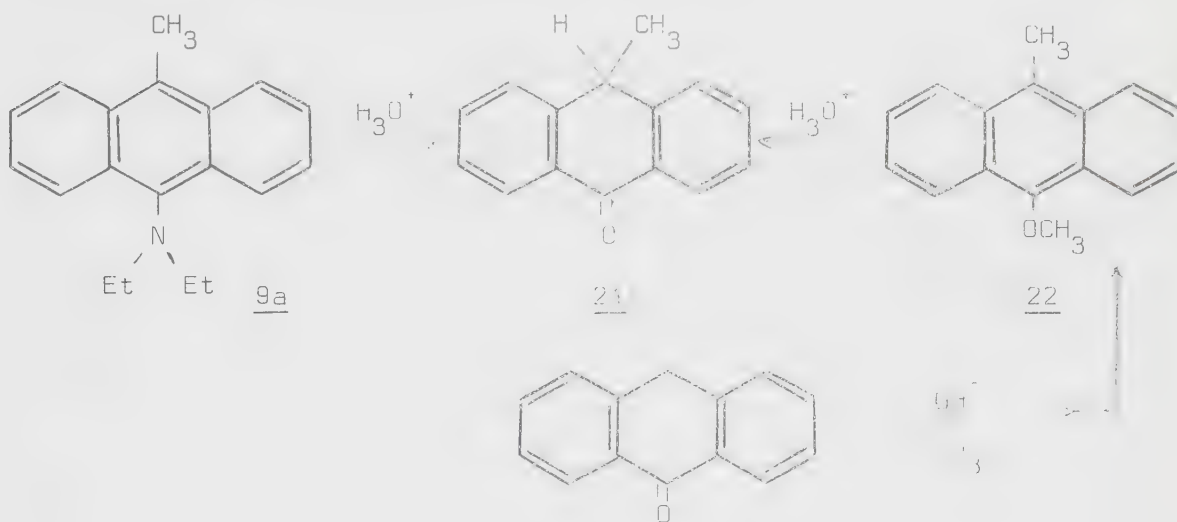
SCHEMA I



Le temps de rétention en chromatographie gazeuse, les spectres IR, UV et RMN des deux échantillons de N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 phénanthrène 12a, d'origine différente, sont identiques et le point de fusion du mélange de leurs picrates $F=172^{\circ}$ ne présente pas de dépression.

2°) N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 anthracène 9a.

L' amino anthracène 9a ($R=CH_3$) a été hydrolysé en milieu acide, en méthyl-9 anthrone 21 comparable à un échantillon authentique. Celui-ci a été préparé selon (24) par hydrolyse acide du méthoxy-9 méthyl-10 anthracène 22 lui-même obtenu par o-alkylation suivie d'une o-alkylation, en présence de potasse et d'iodure de méthyle, de l'anthrone selon (25).



3°) N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 triptycène 10a.

Nous avons également vérifié que l'action du déhydrobenzène sur le N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 anthracène 9a, conduit bien à un adduit identique au triptycène 10a, isolé lors de la réaction du déhydrobenzène sur le N,N diéthyl amino-1 propyne-1 (RMN, point de fusion et point de fusion du mélange qui ne présente pas de dépression).

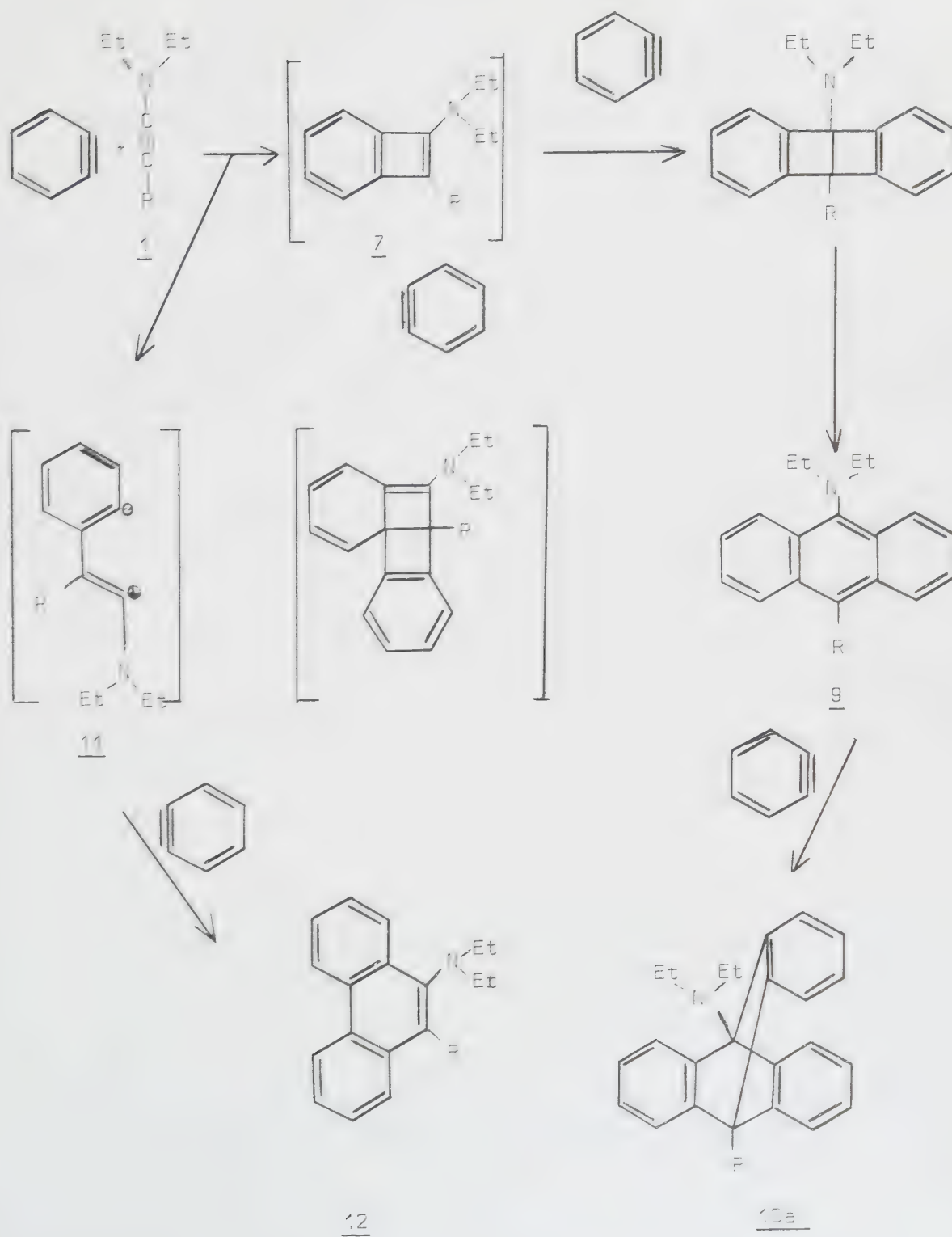
D - CONCLUSION

Le mécanisme de la réaction des ynamines sur le déhydrobenzène est donc tout à fait différent du processus suivi par leur analogue oxygéné : l'éthoxy acétylène (14a).

De plus, contrairement aux résultats obtenus avec le phényl acétylène (14), l'intermédiaire benzocyclobutadiénique 7 a été piégé dans notre cas, non par une réaction de dimérisation, mais par une nouvelle cycloaddition du système, cette fois énaminique, avec une autre molécule de déhydrobenzène.

L'origine des amino phénanthrènes 12 par contre n'est pas univoque. Ces dérivés correspondant en effet comme les amino anthracènes à la réaction de deux molécules de déhydrobenzène sur une molécule d'ynamine. Ils peuvent provenir (schéma II) soit d'une cycloaddition entre le benzocyclobutadiène 7 et une molécule de déhydrobenzène soit par réaction d'une molécule de déhydrobenzène sur l'ion dipolaire 11 (schéma II) intermédiaire possible de la réaction.

SCHEMA 2



PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres infra-rouge ont été réalisés sur un appareil Perkin Elmer 257 IR et les spectres UV sur un Perkin Elmer 137 UV.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été déterminés sur un appareil Varian (A 60), les déplacements chimiques sont donnés en δ ppm, le tétraméthyl silane étant pris comme référence interne.

Synthèses du N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 anthracène 9a, du N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 triptycène 10a et du N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 phénanthrène 12a par cycloaddition du déhydrobenzène avec le N,N diéthyl amino propyne.

Dans un tricol de 250 cc contenant 1,9 g (0,08 M) de magnésium en tournure dans un peu de THF anhydre, on ajoute sous courant d'azote quelques gouttes d'ortho-bromo fluorobenzène pur et l'on chauffe légèrement jusqu'à ce que le magnésium soit attaqué.

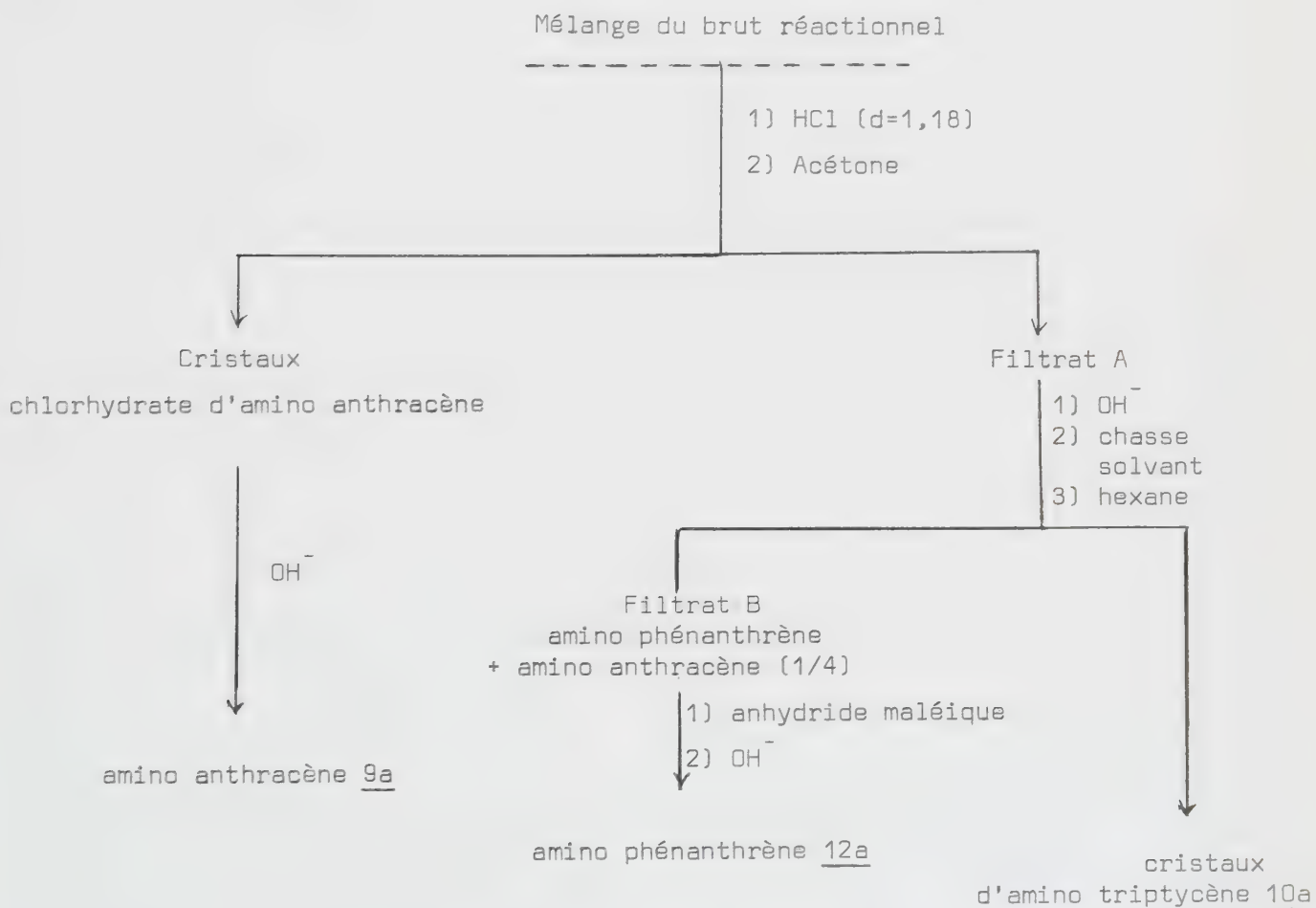
A ce stade, on ajoute rapidement 50 cc de THF contenant 3,3 g (0,03 M) de N,N diéthyl amino propyne, puis on additionne en 2 heures, à une température inférieure à 50° (la réaction étant exothermique), 13,7 g (0,085 M) d'o. bromo fluorobenzène dissout dans 150 cc de THF.

Le contenu du tricol brunit rapidement.

L'addition terminée, on agite 12 heures à températures ambiante (plus d'absorption à 2220 cm^{-1} attribuable à $\text{C}\equiv\text{C}$ en IR) puis on hydrolyse avec une solution concentrée contenant (5 cc de chlorure d'ammonium, 10 cc d'ammoniaque). La solution n'est pas homogène ; des cristaux minéraux apparaissent, on les extrait au THF et au benzène, on obtient 9,8 g d'un liquide qui contient environ 2/3 d'amin anthracène (12'10") pour 1/3 d'amin phénanthrène comme l'indique la CPV (colonne SE 30 5 % support W 60/80 à 200° Aérogaph 600 C à ionisation de flamme).

On extrait l'amino anthracène 9a de l'amino phénanthrène 12a par l'intermédiaire du chlorhydrate d'anthracène qui précipite en grande partie dans l'acétone alors que l'amino triptycène 10a et l'amino phénanthrène restent en solution.

Les différents stades de ces séparations sont consignés dans le schéma suivant :



N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 anthracène 9a.

Il est séparé par l'intermédiaire de son chlorhydrate qui précipite lorsqu'on ajoute 2 cc de HCl (d=1,19) dans une solution du mélange brut réactionnel (9,8 g) dans 20 cc d'acétone à -40° (le filtrat A est conservé pour traitement ultérieur).

On obtient 3,4 g (38 %) de chlorhydrate de N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 anthracène F=186°-187° (acétone)

Analyse $C_{19}H_{22}NCl$ M=299,83

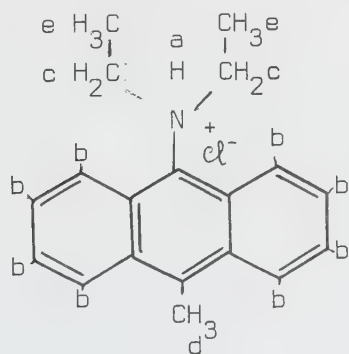
Calc. %	C	76,10	H	7,39	Cl	11,82	N	4,68
Tr. %		75,82		7,59		11,59		4,90

Caractéristiques physiques

Spectre ultra-violet (CHCl₃)

λ_{max}	258 m μ	ϵ	53 500
λ_{max}	347 m μ	ϵ	3 100
λ_{max}	363 m μ	ϵ	5 500
λ_{max}	368 m μ	ϵ	7 800
λ_{max}	401 m μ	ϵ	6 700

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃)



δ_{H_a}	1H pic large centré à	9,1 ppm
δ_{H_b}	8H { multiplet centré à	8,50 ppm
	{ multiplet centré à	7,75 ppm
δ_{H_c}	4H quadruplet centré à	4,48 ppm
δ_{H_d}	3H singulet à	3,23 ppm
δ_{H_e}	6H triplet centré à	1,12 ppm

Le N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 anthracène 9a.

Il est isolé quantitativement (2,7 g) par hydrolyse basique (solution de bicarbonate) de son chlorhydrate (3,4 g) ; il se présente sous forme de cristaux fluorescents $F=46^\circ$ (acétone-eau) rendement=35 %.

Analyse $C_{19}H_{21}N$

M=263,36

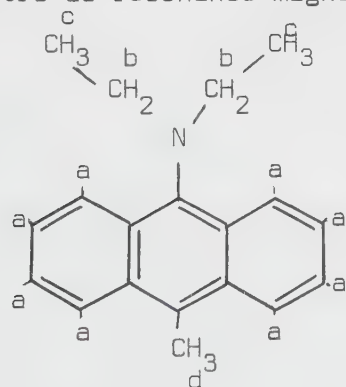
Calc. %	C	86,64	H	8,04	N	5,32
Tr. %		86,28		7,92		5,25

Caractéristiques physiques

Spectre ultra-violet (CHCl₃)

$\lambda_{\max}$	252 mμ	ε	85 500
$\lambda_{\max}$	259 mμ	ε	103 000
$\lambda_{\max}$	342 mμ	ε	2 600
$\lambda_{\max}$	357 mμ	ε	4 600
$\lambda_{\max}$	376 mμ	ε	7 000
$\lambda_{\max}$	396 mμ	ε	7 000

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃)



9a

δ_H	4H multiplet centré à	8,4 ppm
δ_H	4H multiplet centré à	7,45 ppm
δ_{H_D}	4H quadruplet centré à	3,56 ppm
δ_{H_C}	3H singulet à	3,09 ppm
δ_{H_d}	6H triplet centré à	1,1 ppm

N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 triptycène 10a

On chasse très rapidement l'acétone contenue dans le filtrat A, puis on neutralise le résidu par une solution concentrée de carbonate de sodium.

Après extraction de la phase organique et évaporation de l'éther, l'addition de 7 cc d'hexane permet de précipiter le N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 triptycène 10a (le filtrat B est conservé) qui est recristallisé F=239° (CCl₄-hexane). Rendement 5 %

Analyse C₂₅H₂₅N

M=339,45

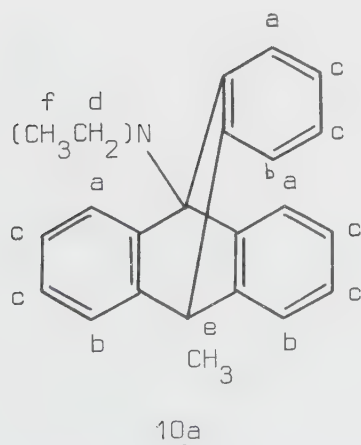
Calc. %	C	88,45	H	7,42	N	4,13
Tr. %		88,44		7,30		4,51

Caractéristiques physiques

Spectre ultra violet (éther)

$\lambda_{\max}$	275 mμ	ϵ	2 700
$\lambda_{\max}$	282 mμ	ϵ	2 500

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃)



δ_{H_a}	3H multiplet centré à	7,6 ppm
δ_{H_b}	3H multiplet centré à	7,25 ppm
δ_{H_c}	6H massif centré à	6,9 ppm
δ_{H_d}	4H quadruplet centré à	3,7 ppm
δ_{H_e}	3H singulet à	2,27 ppm
δ_{H_f}	6H triplet centré à	1,67 ppm

N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 phénanthrène 12a.

On chasse l'hexane du filtrat B ; on obtient 6 g d'huile visqueuse brune que l'on maintient 12 heures à ébullition du xylène (27 cc) avec 4,9 g (0,05 M) d'anhydride maléïque (en CPV, le pic attribué à l'amino anthracène a disparu).

On saponifie l'adduit : amino anthracène-anhydride maléïque par addition de 30 cc d'une solution de potasse à 20 %, on isole de la phase organique précédente 3,4 g d'huile visqueuse qui est chromatographiée sur colonne de silice Mallinkrodt éluée à l'hexane. Après distillation des éluants on obtient 1 g ($\rho=10\%$) $Eb_{0,03} = 130$, de N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 phénanthrène 12a liquide.

Picrate $F=172^\circ$ (chloroforme-hexane à froid), mélangé avec un échantillon préparé par voie authentique $F=172^\circ$.

Caractéristiques physiques

Spectre ultra-violet

(éthanol)

λ_{ep} 248 m

λ_{max} 254 m

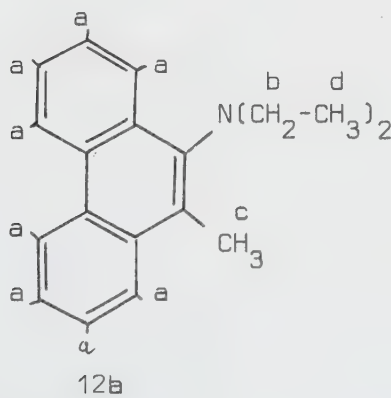
ϵ 41 600

λ_{ep} 296 m

ϵ (5 300)

Spectre de résonance magnétique nucléaire

(CCl₄)



δ_{H_a} { 2H multiplets centrés à 8,5 ppm
 2H multiplets centrés à 8,1 ppm
 4H multiplets centrés à 7,5 ppm
 δ_{H_b} 4H quadruplet centré à 3,37 ppm
 δ_{H_c} 3H singulet à 2,7 ppm
 δ_{H_d} 6H triplet centré à 1,05 ppm

Synthèse du N,N diéthyl amino-9 phényl-10 anthracène 9b et du N,N diéthyl amino-9 phényl-10 phénanthrène 12b par cycloaddition du déhydrobenzène avec le N,N diéthyl amino phényl acétylène.

Dans un tricol de 250 cc contenant 0,54 g (0,022 M) de magnésium en tournure dans un peu de THF anhydre, on ajoute, sous courant d'azote quelques gouttes d'ortho-bromo fluorobenzène pur et l'on chauffe légèrement jusqu'à ce que le magnésium soit attaqué.

A ce stade, on ajoute rapidement 50 cc de THF contenant 1,73 g (0,01 M) de N,N diéthyl amino phényl acétylène, puis on additionne en une heure, tout en maintenant la température à 50° (par chauffage extérieur) 3,85 (0,022 M) d'o.bromo fluoro benzène dissout dans 40 cc de THF.

Le chauffage est maintenu 2 heures supplémentaires (il reste de l'ynamine : faible absorption à 2200 cm^{-1} attribuable en $\text{C}\equiv\text{C}$ en IR) puis on hydrolyse avec 7 cc d'une solution concentrée de chlorure d'ammonium additionnée d'ammoniaque. Des cristaux minéraux apparaissent. On les extrait au THF et au benzène. On obtient 3,2 g de liquide que contient en CPV (600 C Aérogaph à ionisation de flamme colonne SE 30 5.% chrom 60/80 $1/8'' \times 5'$ à 258°) 16 % d'amino anthracène 9b (9'40") et 24 % d'amino phénanthrène 12b (10'40").

N,N diéthyl amino-9 phényl-10 phénanthrène 12b.

Il cristallise en partie par addition d'acétone au liquide précédent (le filtrat A est conservé). Après recristallisation on obtient 500 mg de N,N diéthyl amino-9 phényl-10 phénanthrène.

F=158° (acétate d'éthyle-hexane) avec 16 % de rendement et présentant un seul pic en CPV.

Analyse $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}$

M=325,43

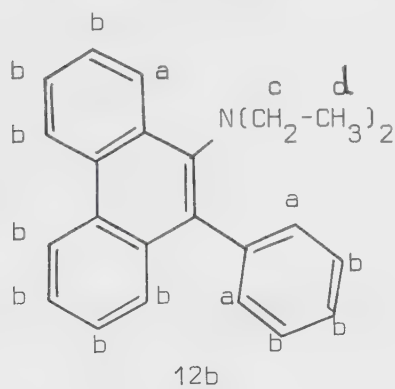
Calc. %	C	88,57	H	7,12	N	4,31
Tr. %		88,69		7,21		4,38

Caractéristiques physiques

Spectre ultra violet

(chloroforme)	(ethanol)
λ_{ep} 254 m μ	λ_{ep} 247 m μ (très faible solubilité
λ_{max} 260 m μ ϵ 50 000	λ_{max} 255 m μ du produit dans l'éthanol
λ_{ep} 300 m μ ϵ 6 000	λ_{ep} 295 m μ à chaud)

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl₄)



δ_{H_a}	3H multiplet centré à	8,30 ppm
δ_{H_b}	10H multiplet centré à	7,45 ppm
δ_{H_c}	4H quadruplet centré à	2,95 ppm
δ_{H_d}	8H triplet centré à	0,99 ppm

N,N diéthyl amino-9 phényl-10 anthracène 9b.

On chasse l'acétone du filtrat A qui contient de l' amino anthracène souillé d' amino phénanthrène. Des cristaux $F=105^\circ$ (alcool-eau) apparaissent qui sont constitués d'un mélange d' amino phénanthrène et d' amino anthracène ce dernier étant majoritaire (comme l'indique la CPV).

Les 450 mg de cristaux sont dissous dans 4 cc de benzène et chromatographiés sur colonne. Le support est préparé par addition de 40 gr de silice Mallinckrodt à un mélange hexane-acide acétique (98/2) et l'élution se fait avec 200 cc d'hexane.

L' amino anthracène (9b) est isolé en assèchant la chromatographie précédente, et en découpant le centre de la partie fluorescente que l'on extrait soigneusement à l'éther. On isole 260 mg de cristaux de N,N diéthyl amino-9 phényl-10 anthracène 9b $F=112^\circ$ (acétone-eau) avec un rendement de 9 %.

Analyse $C_{24}H_{23}N$

M=325,43

Calc. % C 88,57 H 7,12 N 4,31

Tr. % 88,50 7,31 4,50

Caractéristiques physiques

Spectre ultra-violet (éthanol)

λ_{Max} 256 m μ ϵ 84 000

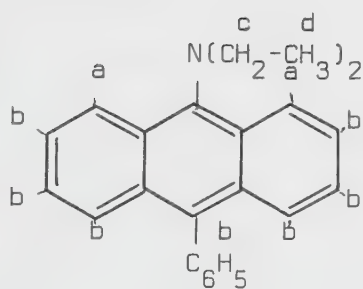
λ_{max} 341 m μ ϵ 2 900

λ_{max} 356 m μ ϵ 5 000

λ_{max} 374 m μ ϵ 7 400

λ_{max} 395 m μ ϵ 7 500

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl₄)



δ_{H_a} 2H multiplet centré à 8,4 ppm

δ_{H_b} 11H multiplet centré à 7,4 ppm

δ_{H_c} 4H quadruplet centré à 3,6 ppm

δ_{H_d} 6H triplet centré à 1,12 ppm

9b

Hydrolyse du N,N diéthyl amino-9 anthracène. Synthèse de la méthyl-10 anthrone 21.

1,2 g (0,04 M) de chlorhydrate de N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 anthracène (F=187°), 7 cc d'acide acétique pur et 1 cc d'acide chlorhydrique (d=1,19) sont chauffés 3 heures à 100°. Après refroidissement, on verse la solution précédente dans un mélange eau-glace. On extrait la phase aqueuse soigneusement à l'éther et on isole un mélange de 65 % de méthyl anthrone accompagnée de 25 % d'amino anthracène de départ.

La méthyl-10 anthrone est séparée du produit de départ, par chromatographie colonne sur silice Merck (élution de l'amino anthracène à l'hexane et de la méthyl-10 anthrone au chlorure de méthylène).

Les 440 mg (50 %) de méthyl anthrone obtenus précédemment sont purifiés par chromatographie plaque préparative (silice Merck) éluee au chlorure de méthylène. On obtient un échantillon de méthyl-10 anthrone 21 F=58° (litt 64°). La méthyl anthrone se polymérise facilement lors de sa purification ce qui n'a pas permis de l'isoler avec le point de fusion décrit par la littérature (F=(litt) 64°)

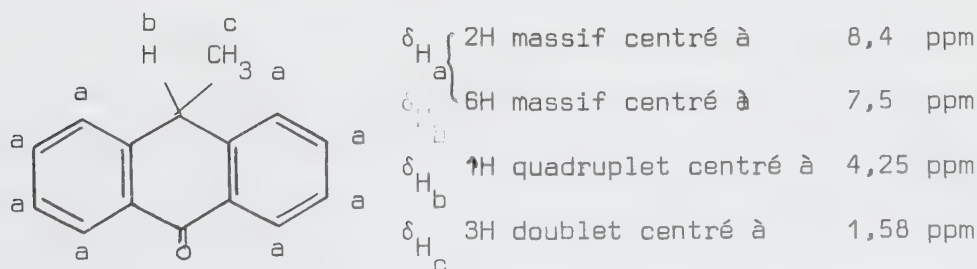
Caractéristiques physiques

Spectre infra-rouge

$$\nu_{C=C}^H = 3\ 070\text{ cm}^{-1}\text{ (m)}\ 3\ 038\text{ (m)}\text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{C=O} = 1\ 670\text{ cm}^{-1}\text{ (s)}\ \nu_{C=C\text{ benz}} = 1\ 600\text{ cm}^{-1}$$

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃)



Synthèse du méthoxy-9 méthyl-10 anthracène 22 (25)

24,7 g (0,12 M) d'anthrone, 24 g (0,43 M) de potasse dans 120 cc d'eau et 80 g d'iodure de méthyle sont chauffés à 70-80°, 2 jours.

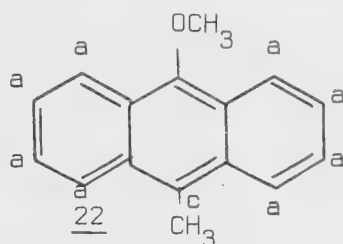
La phase aqueuse est écartée et la phase organique colorée est chauffée avec 20 g de soude dans 50 cc d'eau. La phase organique est lavée à l'hyposulfite de sodium.

De la phase organique, on isole après recristallisation dans l'éther de pétrole (70-80) 15 g de méthoxy-9 méthyl-10 anthrone ^{ce} F = 144°

Caractéristiques physiques

Spectre de résonance magnétique nucléaire

(CDCl₃)



δ_{H_a}	4H multiplet centré à 8,3	ppm
	4H multiplet centré à 7,4	ppm
δ_{H_b}	3H singulet à	4,1 ppm
δ_{H_c}	3H singulet à	3 ppm

Spectre ultra-violet

(cyclohexane)

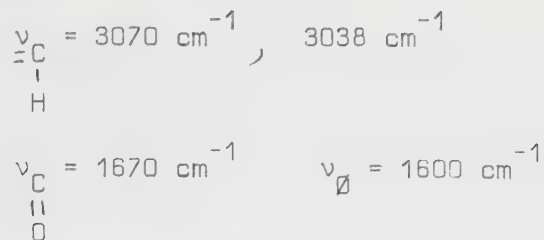
λ_{max}	260 mμ	
λ_{max}	330 mμ	ε 3 800
λ_{max}	340 mμ	ε 4 300
λ_{max}	360 mμ	ε 7 800
λ_{max}	378 mμ	ε 12 000
λ_{max}	402 mμ	ε 14 000

Hydrolyse du méthoxy-9 méthyl-10 anthracène 22. Synthèse de la méthyle-10 anthrone 21.

On chauffe 2 heures à 100°. 10 g de méthoxy-9 méthyl-10 anthracène dans 65 cc d'acide acétique glacial et 5 cc d'acide chlorhydrique (d=1,19) après refroidissement, la solution précédente est dissoute dans 400 cc d'un mélange eau-glace. On extrait la phase aqueuse soigneusement à l'éther, on chasse les solvants. On isole 5 g de méthyl-10 anthrone 21.

F=54-56° recristallisé F=58°

Spectre infra-rouge



Les spectres de RMN de la méthyl anthrone obtenue par hydrolyse du méthoxy-9 méthyl-10 anthracène de celle obtenue par hydrolyse du N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 anthracène sont identiques de même que leur point de fusion. Le point de fusion de leur mélange ne présente pas de dépression F=58°.

Synthèse du N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 triptycène 10a par cycloaddition du déhydrobenzène sur le N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 anthracène 9a.

2,63 g (0,01 M) de N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 anthracène 9a (pur en CPV), 1,9 g (0,012 M) d'o. bromo fluoro benzène et 2,7 g (0,012 M) de magnésium en copeaux, dans 23 cc de THF sont chauffés 2 heures au reflux du THF.

La solution brune est hydrolysée avec 3 cc d'une solution concentrée chlorure d'ammonium additionnée d'ammoniaque (2-1). Les cristaux minéraux qui précipitent sont soigneusement extraits au THF et au benzène. Après avoir chassé les solvants, l'addition d'hexane fait précipiter 1,2 g de cristaux. Une recristallisation permet d'isoler 900 mg (27 %) de N,N diéthyl amino-9 méthyl triptycène 10a F=238° (tétrachlorure de carbone-hexane).

Les échantillons de N,N diéthyl amino-9 triptycène obtenus par action du déhydrobenzène sur l'amino propyne, ou sur l'amino anthracène sont identiques (RMN, point fusion) et le point de fusion de leur mélange ne présente pas de dépression F=238°.

Une chromatographie colonne sur silice (élution à l'hexane des filtrats) permet de récupérer 1,3 g (50 %) de N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 anthracène pur n'ayant pas réagit.

Préparation de l'iodo biphényle 15.

On ajoute dans un tricol 35,7 g (0,21 mole) d' amino-2 biphényle 14 100 g d'eau, 100 g de glace et 120 g de HCl (d=1,19).

Lorsque l' amino biphényle sous forme de chlorhydrate s'est solubilisé, on ajoute en 3/4 d'heure 15 g (0,22 M) de nitrite de sodium dans 100 cc d'eau.

On agite une demi-heure la solution jaune obtenue puis on ajoute à -10° assez rapidement 100 g d'iodure de potassium dans 150 cc d'eau : la solution se colore en rouge foncé et épaissit ; on agite la pâte obtenue 12 heures puis on chauffe à 90°-100° une heure jusqu'à ce que l'on n'observe plus de dégagement d'azote.

La phase aqueuse décolorée au thiosulfate de sodium est extraite au toluène. La phase organique obtenue est lavée au thiosulfate de sodium et séchée sur chlorure de calcium.

Après distillation, on obtient 46 g (79 %) d'iodo-2 biphényle 15
 $E_b_4 = 156$ $n_D^{24} = 1,6587$

Synthèse de l'hydroxy-méthylène-2 biphényle 16.

Dans un tricol et sous courant d'azote, contenant 3,64 g (0,15 mole de magnésium) dans l'éther, on additionne lentement 42,2 g (0,146 M) d'iodobiphényle dans 200 cc d'éther (pour empêcher la duplication).

Lorsque tout le magnésium est consommé, on chasse une grande partie de l'éther et on ajoute lentement 230 cc de THF ; l'échauffement produit la distillation du reste de l'éther. Le magnésien peu soluble dans le THF précipite.

On a additionné alors 7 g (0,15 M) de paraformaldéhyde. On agite 30 minutes puis on chauffe 45 minutes, à ébullition du THF. Après hydrolyse et extraction de la phase aqueuse à l'éther, on sèche la phase éthérée sur sulfate de sodium, puis on chasse l'éther et distille 16,5 g d'alcool 16

$Eb_4 = 143^{\circ}-146^{\circ}$ avec un rendement de 64 %.

Remarque : la condensation du magnésien sur le formaldéhyde se fait avec de très mauvais rendements si le solvant utilisé est l'éther.

Synthèse du bromo-méthylène-2 biphényle 17.

9 g (0,033 M) de tribromure de phosphore sont additionnés lentement à 16,5 g (0,09 M) d'hydroxyméthylène-2 biphényle 16.

On maintient 6 heures l'agitation à 25° puis on chauffe 4 heures à 100° . On extrait à l'éther. On chasse les solvants de la phase éthérée ainsi que le tribromure de phosphore n'ayant pas réagi, puis on distille 17 g d'une huile $Eb_2 = 133^{\circ}$.

Après traitement de l'huile avec 2 cc d'acide sulfurique concentré puis au bicarbonate de sodium, on isole 16 g de bromo méthylène-2 biphényle.

17 $Eb_2 = 133^{\circ}$ avec un rendement de 72 %

Synthèse du (biphénylyl-2)-2 acétonitrile 18.

15 g (0,06 M) de bromo-méthylène-2 biphényle 17 dans 10 cc d'éthanol et 6,6 g (0,1 M) de cyanure de potassium dans 5 cc d'eau sont chauffés 4 heures à 75° . On filtre ensuite le bromure de potassium, on sèche le filtrat sur sulfate de sodium, on isole par distillation $En_{0,05} = 124^{\circ}$ 10 g (87 %) de (biphénylyl-2) acétonitrile 18 $n_D^{24} = 1,5934$.

Synthèse du (biphénylyl-2)-2 propionitrile 19: méthylation du (biphénylyl-2)-2 acétonitrile par l'amidure de sodium/iodure de méthyle.

L'amidure de sodium est préparé par addition de 1,30 g (0,06 M) de sodium dans 20 cc d'ammoniac liquide en présence de nitrate ferrique.

L'ammoniaque est chassé et remplacé par 10 cc d'éther. On additionne 9,7 g (0,05 M) de (biphénylyl-2)-2 acétonitrile dans 10 cc d'éther., tout en agitant vigoureusement. On chauffe ensuite à ébullition de l'éther 1 heure puis on additionne lentement 13 g (0,08) d'iodure de méthyle et on maintient l'agitation 8 heures. On hydrolyse à froid, et on extrait la phase aqueuse

à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium.

On obtient par distillation 8 g (85 %) de (biphénylyl-2)-2 propionitrile 19 $\text{Eb}_{0,2} = 122^\circ$ $n_D^{25} = 1,5783$

Synthèse de 1' amino-9 méthyl-10 phénanthrène 20.

Dans un dicol, avec agitation, contenant 65 cc d'acide sulfurique concentré maintenu à 0° , on additionne lentement 6 g de (biphénylyl-2)-2 propionitrile 19. On agite la solution verdâtre durant trois heures, en laissant revenir à température ambiante.

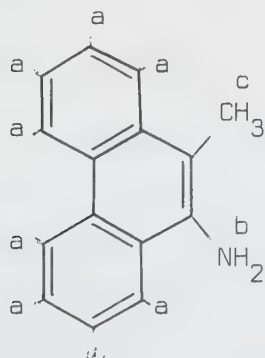
On refroidit ensuite le dicol vers -10° et on ajoute 18 cc d'eau : des cristaux jaune de sulfate d' amino-9 méthyl-10 phénanthrène précipitent, on les filtre et on les lave sur le filtre avec 10 cc d'eau.

On dissout ensuite les cristaux obtenus précédemment dans le minimum d'alcool chaud, on ajoute 20 cc supplémentaires d'alcool chaud, et on additionne jusqu'à pH basique une solution concentrée de carbonate de sodium.

Le sulfate de sodium est rapidement filtré, et des cristaux organiques se déposent. Après recristallisation, on isole 3 g (50 %) d' amino-9 méthyl-10 phénanthrène 20 $f=146,5^\circ$ (éthanol) $\text{litt F}=148,5^\circ$ (22).

Caractéristiques physiques

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃)



δH_a	2H multiplet centré à	8,65 ppm
δH_a	6H multiplets centrés à	7,8 ppm
δH_{b^*}	2H pic très large centré à	4,6 ppm
δH_c	3H singulet à	2,47 ppm

* mobile par dilution

Synthèse du N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 phénanthrène 12a : alcoylation par l'éthyle phosphonate de diéthyle de l' amino-9 méthyl-10 phénanthrène 204

1,55 g (0,0075 M) d' amino-9 méthyl-10 phénanthrène ($F=148,5^{\circ}$) et 2,3 g (0,023 M) d'éthyle phosphonate de diéthyle sont chauffés 4 heures à $230^{\circ} \pm 3^{\circ}$. L'huile obtenue est hydrolysée par une solution de 4 g de potasse dans 10 cc d'eau deux heures à 100° .

On extrait la phase aqueuse à l'éther, on sèche la phase organique sur carbonate de potassium et on chasse les solvants.

Une chromatographie sur colonne de silice mallinckrodt éluee à l'hexane permet d'isoler 1,1 g (54 %) de N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 phénanthrène liquide 12a.

En CPV (Aérogaph 600 C à ionisation de flamme SE 30 5 % - 1/8"5") le N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 phénanthrène soit en un seul pic (12'10") confondu avec celui du N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 phénanthrène isolé par cycloaddition du déhydrobenzène sur le N,N diéthylamino propyne.

Picrate de N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 phénanthrène isolé par action d'une solution d'acide picrique (éthanol) sur le N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 phénanthrène à froid $F_{inst} = 172^{\circ}$.

Analyse $C_{25}H_{24}N_4O_7$

M=492,47

Calc. %	C	61,09	H	4,91	N	11,38
Tr. %		60,71		5,14		11,49

Une chromatographie sur plaque de silice du picrate précédent le décompose et permet de régénérer le N,N diéthyl amino-9 méthyl-10 phénanthrène 12a.

Les spectres UV et RMN des N,N diéthyl amino phénanthrène d'origine différente sont identiques ainsi que le point de fusion de leur picrate. Le point de fusion du mélange de leur picrate ne présente pas de dépression $F=172^{\circ}$.

CHAPITRE II

Cycloaddition des ynamines avec les p. quinones.*

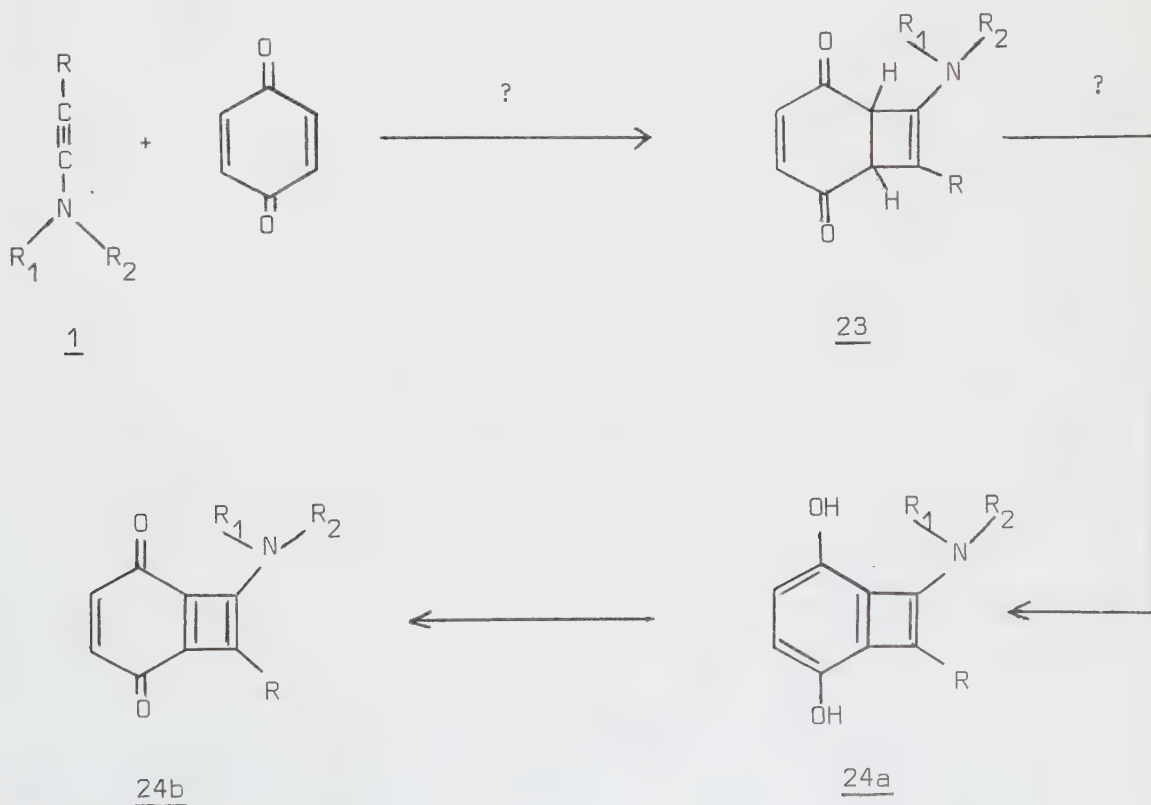
Action des ynamines sur la p. benzoquinone et la
p. benzoquinone-imine.

* Le travail décrit dans ce chapitre a fait l'objet d'une note préliminaire parue au Tetrahedron Letters p. 2497 (1967).

A - INTRODUCTION

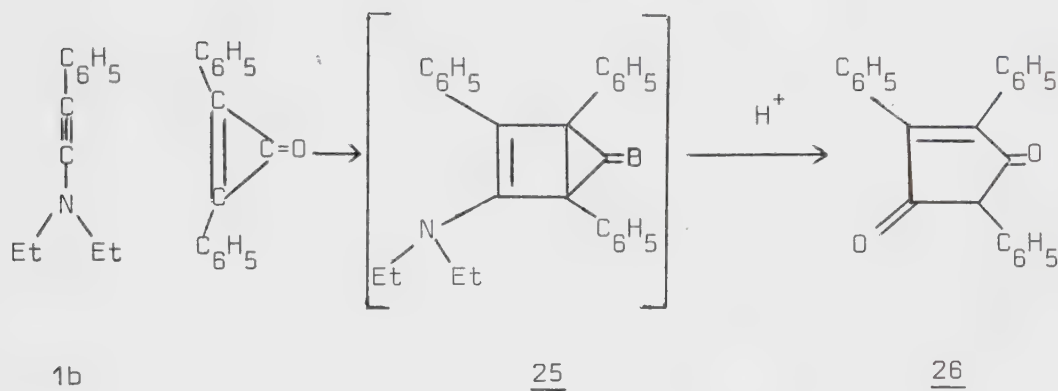
La condensation des ynamines sur les triples liaisons électrophiles (acétylène dicarboxylate de méthyle et déhydrobenzène) ayant conduit à une réaction ultérieure des dérivés cyclobutadiéniques correspondants, nous avons pensé que l'action des ynamines sur des substrats éthyléniques convenablement choisis, permettrait peut-être d'atteindre un dérivé cyclobuténique, pouvant être utilisé comme précurseur de cyclobutadiène.

Notre choix s'est porté sur les p. quinones sur lesquelles les ynamines pouvaient engendrer par cycloaddition le dérivé cyclobuténique 23 capable de s'aromatiser par exemple en benzocyclobutadiène 24a oxydable en cyclobutadiène 24b.

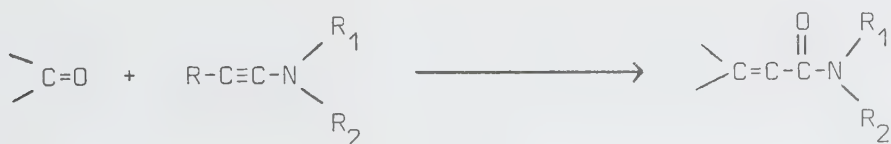


Il fallait pour celà que l'ynamine réagisse sur la double liaison électrophile de la p. benzoquinone (addition 1-4), à l'exclusion d'une action sur le carbonyle (addition 1-2).

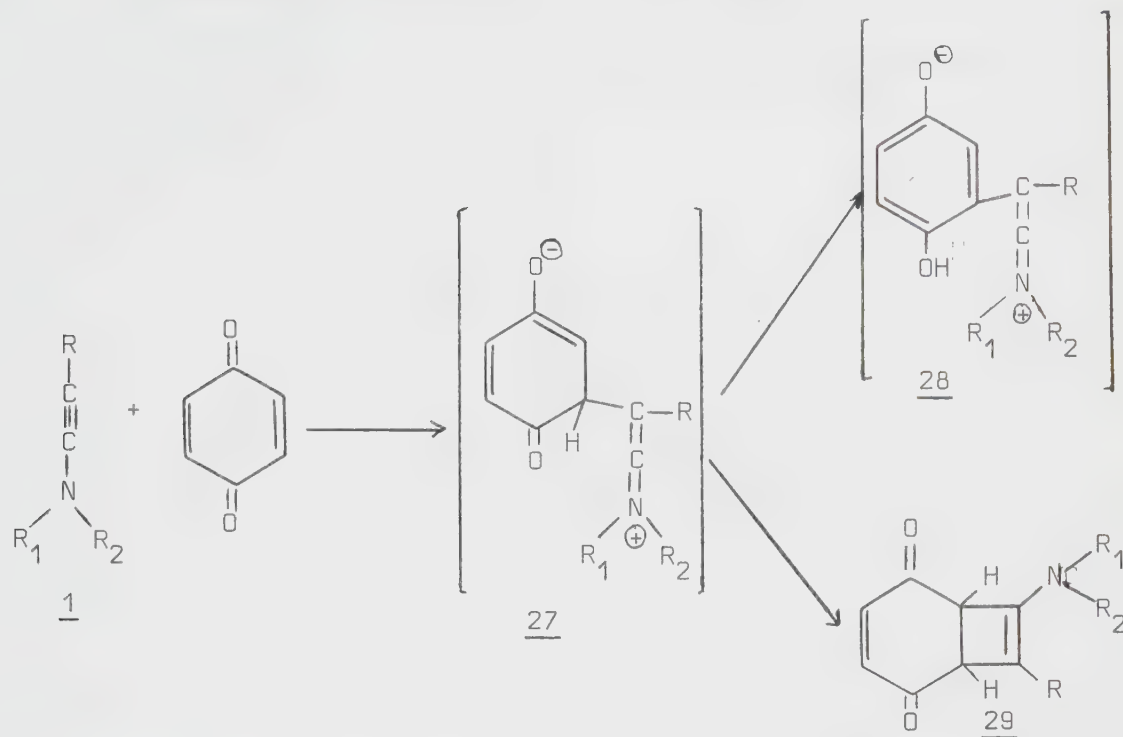
C'est le cas de la diphenyl cyclopropénone qui se condense sur la N,N-diéthyl phényl-2 éthylnamine 1b pour donner une bicyclopenténone 25 intermédiaire se réarrangeant en cyclopentenedione 26 (27).



Nous avons montré au Laboratoire que c'est aussi le cas de l'addition de cette ynamine sur le diester acétylénique ; addition s'effectuant sur la triple liaison carbone-carbone à l'exclusion du carbonyle de l'ester. Mais le carbonyle d'un ester est moins réactif que celui d'une cétone, et l'on sait que les ynamines réagissent aisément sur les aldéhydes et les cétones (28) :



Si l'addition 1-4 avait lieu, et si le processus de cyclisation n'était pas concerté, une aromatisation de l'intermédiaire chargé (27→28) pouvait entrer en compétition avec la cyclisation envisagée (27→29). On sait que certaines énamines réagissent dans ce sens (29-30).



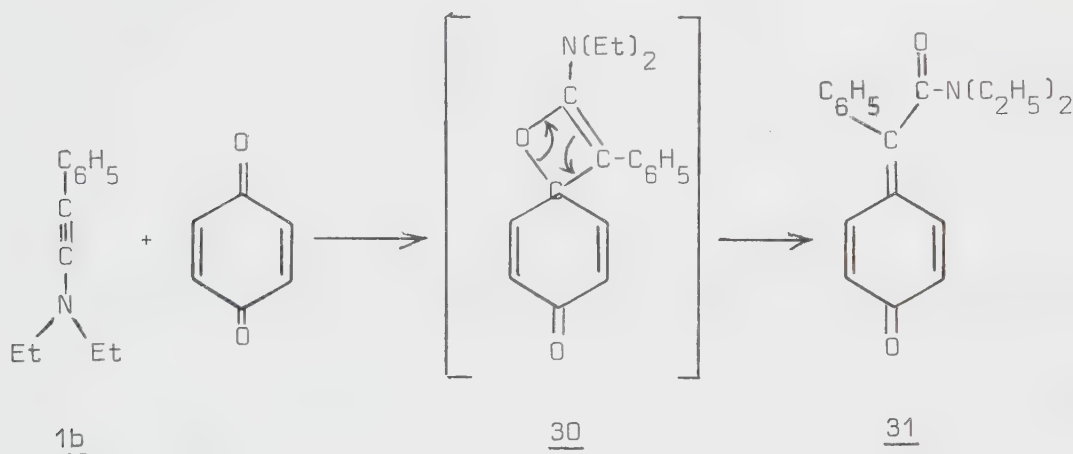
Nous avons fait réagir les ynamines $R-C\equiv C-N(R_1)R_2$ sur la p. benzoquinone et avons observé selon la catégorie de l'ynamine (R_1 =alcoyle ou R_1 =aryle) et selon le mode opératoire (présence ou absence d'acide de Lewis), les deux types d'addition : addition sur la double liaison de la quinone (addition 1-4) ou sur le carbonyle de la quinone (addition 1-2).

C'est aussi par addition 1-2 sur le carbonyle cétonique que la N,N-diéthyl phényl-2 éthylnamine réagit, en présence d'éthérate de BF_3 , sur la p. benzoquinone imine, bien que dans ce cas, la fonction imine puisse également intervenir. Il est connu, en effet, (28) que les ynamines réagissent sur les imines pour donner des amidines.

B - RESULTATS

I - Action du N,N-diéthyl amino phényl acétylène 1b sur la p. benzoquinone.

Le N,N-diéthyl amino phényl acétylène 1b réagit exothermiquement sur la p. benzoquinone pour donner, par addition 1-2 sur une seule des fonctions carbonyles, un oxétène non isolé 30 qui se réarrange en méthylène quinone 31, avec 44 % de rendement.



Le spectre ultra-violet de la méthylène quinone 31 :

λ_{max} 350 m μ ϵ 25 300 (Ethanol)

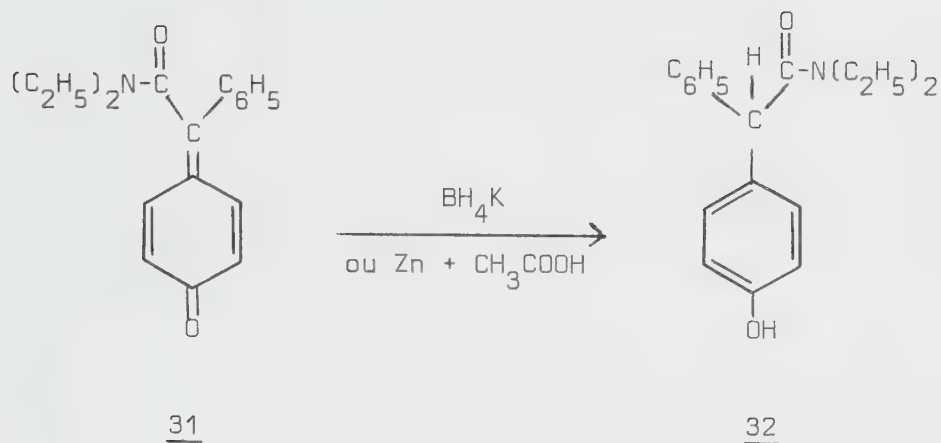
a des analogies avec celui de la phényl-1', benzoyl-1', méthylène-1, cyclohexadiène-2,5 one-4, d'enchainement voisin :

λ_{max} 365 m μ (4,45) Ethanol (31)

λ_{max} 332 m μ (16 500) (32)

L'existence de la structure méthylène-quinone a été mise en évidence chimiquement par réduction de la p. benzylidène quinone 31, en dérivé phénolique 32 par le borohydrure de potassium ou de zinc dans

l'acide acétique.



II - Action du N-méthyl N-phényl amino-1 hexyne 1c sur la p. benzoquinone.

Le N-méthyl N-phényl amino-1 hexyne 1c moins nucléophile que l'ynamine dialcoylée à l'azote 1b ne réagit pas spontanément sur la p. benzoquinone : il est à noter que le pic donné par la triple liaison $\text{C}\equiv\text{C}$ de l'ynamine en infra-rouge à 2240 cm^{-1} , est encore important au bout de 15 heures, si on ne chauffe la solution.

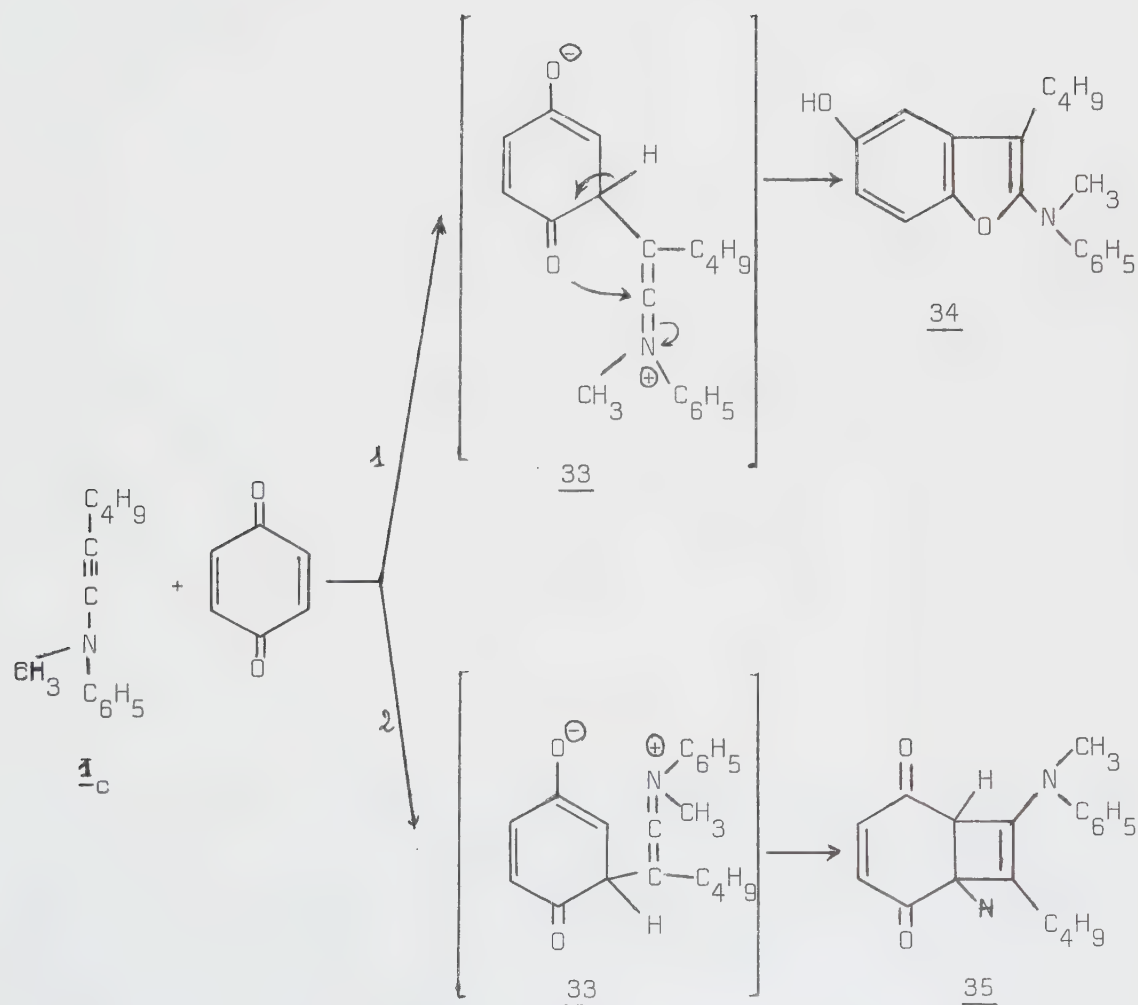
1) Action du N-méthyl N-phényl amino-1 hexyne 1c sur la para benzoquinone, sans catalyseur :

Après deux heures d'ébullition dans le tétrahydrofuranne, il ne reste plus d'ynamine et une chromatographie sur Kieselghur, permet de séparer, à côté, d'importantes quantités de polymères 13 % d'hydroxyamino-2 benzofuranne 34 dérivant d'une addition 1-4 sur la quinone.

Dans ce cas, l'addition 1-4 sur la quinone doit passer par l'intermédiaire chargé 33 qui s'aromatise plutôt que de donner le dérivé cyclobuténique 35. Il est également très possible que le dérivé 35, par

compétition du processus 2, soit responsable de la partie importante de polymères.

SCHEMA III

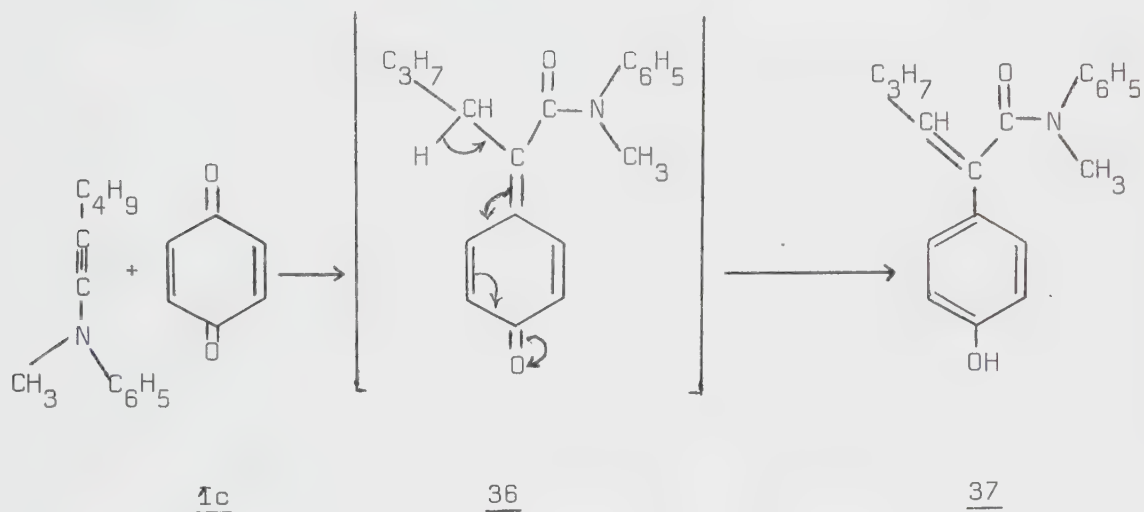


Les spectres infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire sont compatibles avec la structure 34 proposée.

On peut rapprocher cette réaction de celle des énamines d'al-
déhyde, qui conduisent à des dihydrobenzofurannes (29-30).

2) Action du N-méthyl N-phényl amino-1, hexyne 1c sur la p. benzo-
quinone en présence d'éthérate de BF_3 :

En présence de BF_3 , par contre, la réaction du N-méthyl N-phényl
amino-1 hexyne 1c sur la p. benzoquinone, est exothermique, mais, on
isole, cette fois, à côté de petite quantité de 34, 40 % du dérivé
phénolique 37.



Ce dérivé 37 provient vraisemblablement d'une addition 1-2 de
l'ynamine sur le carbonyle de la quinone, suivie de l'aromatisation de la
benzilidène quinone 36 attendue, catalysée par BF_3 . Cette aromatisation
ne peut avoir lieu dans le cas de l'action du N,N-diéthyl amino phényl
acétylène V sur la p. benzoquinone.

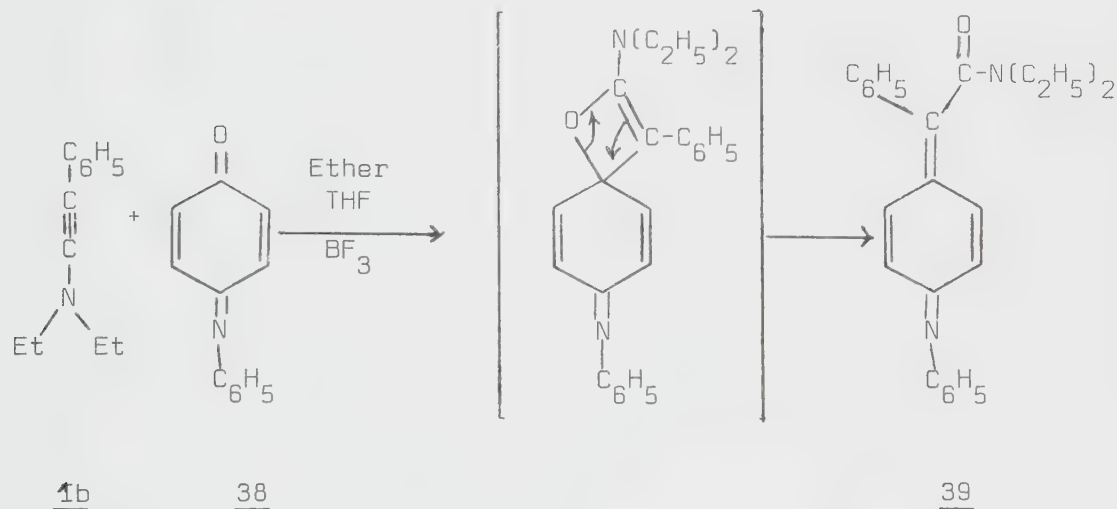
Le spectre RMN (CDCl_3) de ce produit est en bon accord avec la
formule 37 avancée. L'hydrogène vinylique donne un triplet centré à
5,5 ppm dont la surface est égale à celle du pic attribué à l'hydrogène
phénolique (mobile par dilution) et dans le rapport de 1 à 3, avec celle

du pic donné par le méthyle du groupe méthyl-amino à 3,4 ppm : la présence d'un seul hydrogène vinylique, dans le spectre de RMN, permet de penser qu'un seul isomère géométrique est isolé.

III - Action du N,N-diéthyl amino phényl acétylène **1b** sur la p. benzoquinone imine **38**.

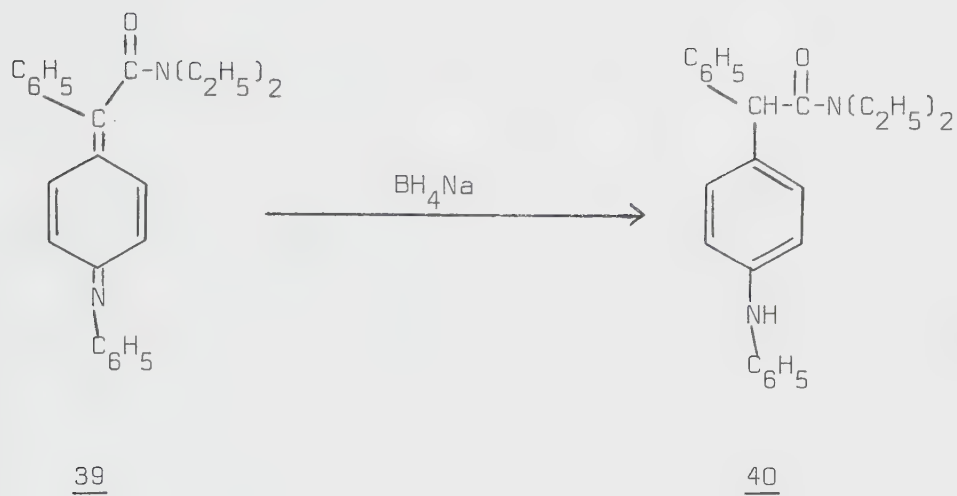
Le N,N-diéthyl amino phényl acétylène **1b** se condense sur la p. benzoquinone imine **38** en présence de quelques gouttes d'éthérate de BF_3 , pour donner le benzylidène p. benzoquinone anil **39**.

L'addition se fait préférentiellement sur le carbonyle de la quinone, à l'exclusion de l'imine.



Les spectres infra-rouge et ultra-violet de la p. benzylidène-quinone anil **39** sont comparables à ceux de l'adduct **34**, obtenu par action du N,N-diéthyl amino phényl acétylène **1b** sur la p. benzoquinone, de structure similaire.

La réduction de la p. benzylidène quinone anil 39 par le borohydrure de sodium, conduit à l'amine secondaire 40, sans trace de dérivé phénolique.



PARTIE EXPERIMENTALE

Synthèse de la méthylène quinone 31 par action du N,N-diéthyl amino phényl acétylène 1b sur la p. benzoquinone.

Dans un dicol, avec agitation magnétique et réfrigérant, contenant 4,32 g ($2,5 \cdot 10^{-2}$ M) d'ynamine dans 10 cc de benzène maintenu à 20° C, on ajoute, sous courant d'azote, en 15 minutes, 18 cc de benzène dans lesquels sont dissous 2,7 g ($2,5 \cdot 10^{-2}$ M) de para quinone.

Dès l'addition des premières gouttes, la solution d'ynamine brunit fortement.

Après la fin de l'addition, l'agitation est maintenue 1 heure à 20°, puis 2 heures à température ambiante. Le benzène est chassé sous vide à 40°, jusqu'à apparition des premiers cristaux ; on ajoute alors du cyclohexane refroidi : des cristaux marrons précipitent. On filtre ces derniers sous vide, on les lave sur filtre avec du cyclohexane (dans lequel la p. benzyldène quinone n'est pas soluble), les cristaux sont séchés sous vide. On obtient :

3,1 g de cristaux jaune vif de méthylène quinone 31.
avec un rendement de : 44 % F=133° (instantané)

Une purification ultérieure, par chromatographie sur colonne de silice (Kieselgel G Merk, pour chromatographie en couche mince, élué par CHCl_3 , donne un produit pur : F=135° (instantané).

Analyse pour $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$

Calc. %	C	76,84	H	6,81	N	4,98
Tr. %		76,47		6,83		4,66

Une cryoscopie dans le benzène donne une masse de 265, au lieu de la masse théorique de 281, et nous montre que nous sommes en présence d'un monomère.

Caractéristiques physiques

Spectre infra-rouge	(CCl ₄)
$\nu_{C=O}$ 1635 cm ⁻¹	
Spectre ultra-violet	(éthanol)
λ_{max} 350 mμ	ϵ 25 300

Passage au phénol 32 par réduction de la méthylène quinone 31.

A) Réduction par le zinc dans l'acide acétique.

Dans un tricol avec agitation mécanique et réfrigérant, on dissout, dans 10 g d'acide acétique glacial et 5 cc d'eau, 1,41 g ($5 \cdot 10^{-3}$ M) de benzilidène quinone 31.

On monte progressivement la température de 50° C à 130° C, en deux heures, puis on laisse l'hydrogène se dégager durant 3 heures, après quoi, la solution hétérogène est filtrée sous vide. Le zinc est rapidement lavé sur buchner avec 2 fois 2 cc d'acide acétique pour extraire toute la partie organique.

On ajoute dans la phase organique de l'acide chlorhydrique qui transforme l'acétate de zinc formé au cours de la réaction (et qui est très gênant à cause de sa solubilité dans les solvants organiques) en chlorure de zinc (peu soluble dans les solvants organiques).

On chasse à chaud et sous vide, l'acide acétique, et on obtient des cristaux minéraux et organiques.

Les sels minéraux sont solubilisés par addition d'eau et la solution est extraite à l'éther. La solution étherée est séchée sur sulfate de sodium, puis l'éther est évaporé ; le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle à chaud, filtré à chaud et recristallisé par refroidissement à -10°. Après filtration et séchage, on obtient :

0,98 g de phénol 32, se présentant sous forme de cristaux blancs avec un rendement de : 70 % F=181° (capillaire).

Le produit est soluble dans une solution aqueuse de soude N/10 et est régénéré par addition d'une solution d'acide chlorhydrique (pH acide).

Analyse $C_{18}H_{21}NO_2$

Calc. %	C	76,29	H	7,47	N	4,94
Tr. %		76,57		7,78		4,64

B) Réduction par borohydrure de potassium.

A une suspension de 0,56 g ($2 \cdot 10^{-3}$ M) de benzylidène quinone 31, on ajoute, goutte à goutte 0,1 g de borohydrure de potassium dissous dans 2 ml d'eau, la réaction est exothermique et la solution brunit ; le produit en suspension se solubilise, puis la solution devient verdâtre.

On maintient l'agitation 15 heures, puis chasse les solvants. On obtient alors un précipité blanc ; on ajoute 2 cc d'eau, puis quelques gouttes de HCl dilué - 10 % - les cristaux obtenus sont dissous dans l'éther, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, puis l'éther est chassé et les cristaux sont recristallisés dans l'acétate d'éthyle (comme précédemment). On obtient :

85 % de phénol 32 se présentant sous forme de cristaux blancs $F=181^\circ$.

Caractéristiques physiques

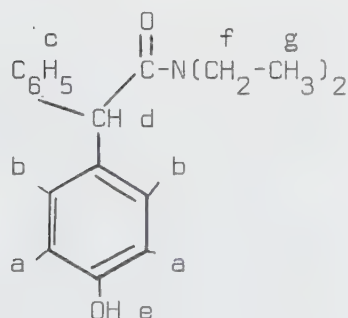
Spectre infra-rouge (CCl₄)

ν_{OH} 3240 cm^{-1} $\nu_{C=O}$ 1630 cm^{-1}

Spectre ultra-violet (éthanol)

λ_{max} 278 mμ ϵ 2 910

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃)



32

δ_{H_a}	2H massif dédoublé centré à	6,52 ppm
δ_{H_b}	2H massif dédoublé centré à	6,92 ppm
δ_{H_c}	5H pic à	7,18 ppm
δ_{H_d}	1H singulet à	5,05 ppm
δ_{H_e}	1H pic large à (déplacé par dilution)	7,41 ppm
δ_{H_f}	4H quadruplet centré à	3,5 ppm
δ_{H_g}	6H triplet centré à	1,1 ppm

Synthèse du benzofuranol 34 par action du N-méthyl N-phényl amino-1
héxyne 1c sur la p. benzoquinone.

2,34 g ($1,25 \cdot 10^{-2}$ M) d'ynamine 1c dans 5 cc de tétrahydrofurane est additionné en 7 minutes à une solution de 7 cc de tétrahydrofurane à reflux, dans laquelle est dissous 1,351 g ($1,25 \cdot 10^{-2}$ M) de para benzoquinone.

La solution brunit rapidement et est maintenue à reflux une heure et demie (en infra-rouge, la bande $C \equiv C$ (2240 cm^{-1}) a alors disparu).

Le tétrahydrofurane est chassé sous vide, la masse foncée obtenue est dissoute dans le minimum de chloroforme, chromatographié sur colonne Kieselghur (Merck pour chromatographie sur plaque) et élué par le chloroforme. Les polymères sont retenus, en grande partie, sur la colonne et peuvent être élués à l'acétate d'éthyle.

On chasse le chloroforme puis on recristallise l'huile brune dans un mélange de tétrachlorure de carbone-cyclohexane.

Des cristaux brun clair apparaissent, on les recristallise deux fois dans le même mélange de solvant.

On obtient : 350 mg de cristaux blancs de benzofuranol 34, avec 13 % de rendement.

Le benzofuranol 34 est soluble en assez faible proportion dans une solution de soude.

Analyse $C_{19}H_{21}NO_2$

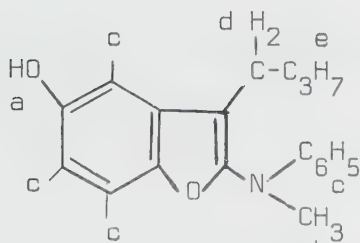
Calc. %	C	77,25	H	7,17	N	4,74
Tr. %		76,67		7,14		5,47

Caractéristiques physiques

Spectre infra-rouge (CCl₄)

ν_{OH} 3500 cm^{-1}

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃)



34

δ_H	1H singulet à	5,7 ppm
δ_H	a (déplacé par dilution)	
δ_H	3H singulet à	3,25 ppm
δ_H	b	
δ_H	8H massif centré à	6,9 ppm
δ_H	c	
δ_H	2H triplet centré à	2,4 ppm
δ_H	d	
δ_H	massif centré à	1,4 ppm
δ_H	e { 7H	
δ_H	massif centré à	0,85 ppm

Synthèse du phénol 37 par action du N-méthyl N-phényl amino-1 héxyne 1c sur la p. benzoquinone en présence d'éthérate de BF₃.

Dans un tricol avec réfrigérant (thermomètre et agitateur magnétique) contenant 1,351 g ($1,25 \cdot 10^{-2}$ M) de parabenzoquinone dans 30 cc d'éther, on ajoute goutte à goutte en un quart d'heure simultanément, à l'aide de deux ampoules à brome, d'une part : 7 gouttes d'éthérate BF₃ + 2 cc de THF + 5 cc d'éther, d'autre part : 2,34 g ($1,25 \cdot 10^{-2}$ M) d'ynamine 1c dans 15 cc d'éther. La réaction est exothermique et se poursuit alors au reflux de l'éther.

Un spectre infra-rouge, pris au bout d'une heure, indique que l'ynamine a totalement réagit.

Les solvants sont alors chassés sous vide. Le résidu gommeux est dissous dans le minimum de tétrachlorure de carbone et l'addition de cyclohexane fait précipiter des cristaux rose pâle de phénol 37 brut, avec un rendement de 40 %. Les cristaux sont recristallisés trois fois dans le mélange chloroforme-cyclohexane 1/3. On obtient : 30 % de phénol 37, se présentant sous forme de cristaux blancs F=169° (capillaire).

Le produit est soluble à la base et régénéré par l'addition d'une solution acide.

Analyse $C_{19}H_{21}NO_2$

Calc. % C 77,25 H 7,17 N 4,74

Tr. % 77,15 7,28 4,77

Caractéristiques physiques

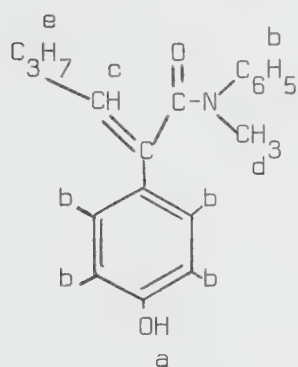
Spectre infra-rouge ($CHCl_3$)

ν_{OH} 3600 cm^{-1} , 3300 cm^{-1} $\nu_{C=O}$ 1630 cm^{-1}

Spectre ultra-violet (Ethanol)

pic large $\lambda_{max} = 262 m\mu$ ϵ 16 800

Spectre de résonance magnétique nucléaire ($CDCl_3$)



δ_{H_a}	1H singulet (déplacé par dilution)	8,3 ppm
δ_{H_b}	9H massif centré à	7 ppm
δ_{H_c}	1H triplet centré à	5,53 ppm
δ_{H_d}	3H singulet à	3,4 ppm
δ_{H_e}	2H massif à	2,1 ppm
	2H massif à	1,37 ppm
	3H triplet à	0,98 ppm

37

Synthèse de la p. benzoquinone imine 38 (33).

Dans un ballon de 250 cc, on agite énergiquement 170 cc de benzène, 18,52 (0,1 M) d'anilino phénol et 43,3 g (0,2 M) d'oxyde de mercure jaune.

On chauffe 2 heures la solution hétérogène, à reflux du benzène qui devient rouge.

On laisse refroidir et filtre pour enlever le mercure et les composés minéraux formés, puis chasse les solvants sous vide.

Les cristaux obtenus sont dissous dans 300 cc d'éther de pétrole (Eb 60-80) chaud.

On laisse refroidir. On obtient : 10 g de cristaux rouges de p. benzoquinone anil 38 précipitant $F=99^\circ$ avec un rendement de 54 %.

Synthèse de la benzylidène p. benzoquinone anil 39 par action du N,N-diéthyl amino phényl acétylène 1b sur la p. benzoquinone imine 38.

Dans un tricol avec réfrigérant et agitation magnétique contenant 0,916 g ($5 \cdot 10^{-3}$ M) de p. benzoquinone imine 38 dans 25 cc d'éther, on additionne simultanément, à l'aide de deux ampoules à brome :

- d'une part, 0,955 g ($5 \cdot 10^{-3}$ M) d'ynamine 1a dans 10 cc d'éther.
- d'autre part, 5 gouttes d'éthérate de BF_3 , 1 cc de THF, 4 cc d'éther.

L'ynamine étant additionnée lentement mais avec une vitesse deux fois plus grande que celle de l'éther contenant le THF-BF_3 .

La température, après une période d'initiation, monte aux environs de 25° à la fin de la double addition. Elle reste constante cinq minutes, puis décroît.

On laisse agiter deux heures. Un spectre infra-rouge indique que la bande $\text{C}\equiv\text{C}$, de l'ynamine, a disparu et que la bande attribuable à la p. quinone imine est très peu intense. En laissant agiter une heure, il se dépose une très faible quantité de cristaux bruns (soit 110 mg de p. benzoquinone imine).

On chasse alors une partie de l'éther sous vide à 25° , des cristaux de benzylidène p. benzoquinone anil 39 apparaissent, qui sont filtrés. On reprend le filtrat et on fait précipiter le reste de cristaux de 39 par adjonction d'un peu d'éther et refroidissement à -10° . On obtient : 1,15 g de cristaux de benzylidène p. benzoquinone anil 39 avec un rendement de 65 % $F=104^\circ-106^\circ$.

Les cristaux précédents, orangés, de 39 sont dissous dans le minimum d'acétate d'éthyle et précipités par de l'hexane préalablement refroidi à -15° . On recristallise ainsi des cristaux dont le point de fusion est de 131° .

Analyse $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$

Calc. %	C	80,87	H	6,79	N	7,88
Tr. %		80,64		6,86		7,89

Des eaux mères, on recristallise environ deux fois plus de cristaux, également propres, dont le point de fusion est de 109° et qui ont une analyse correcte.

Tr. % C 80,68 H 7,03 N 7,91

En recristallisant à nouveau dans les mêmes conditions, l'une ou l'autre des fractions, on isole toujours pour les deux cas étudiés : des cristaux dont le point de fusion est de 131°, et des cristaux dont le point de fusion est de 109°.

Ces deux types de cristaux sont, vraisemblablement, deux formes allotropes de l'imine plutôt que des isomères syn et anti.

En effet, si la bande carbonyle du composé (F=109° ou 131°), absorbe différemment en infra-rouge dans le nujol, à l'état cristallin, l'absorption devient identique dans les solvants de recristallisation (acétate d'éthyle-cyclohexane).

Caractéristiques physiques

Spectre infra-rouge

F° C	$\nu_{C=O} \text{ cm}^{-1}$ nujol	$\nu_{C=O} \text{ cm}^{-1}$ CCl_4	$\nu_{C=O} \text{ cm}^{-1}$ acétate d'éthyle + cyclohexane (solvant de recristallisation)
109°	1625	1635	1630
131°	1620	1635	1630

Spectre ultra-violet (éthanol)

λ_{max} 352 m μ ϵ 26 800

Réduction de la benzylidène p. benzoquinone anil 39 par le borohydrure de sodium : obtention de l'amine 40.

On agite dans un ballon avec réfrigérant et tube à chlorure de calcium 25 cc d'alcool éthylique absolu, 1 g ($2,7 \cdot 10^{-2}$ M) de p. benzylidène quinone anil 39 et 600 mg ($1,6 \cdot 10^{-2}$ M) de borohydrure de sodium à température ambiante.

De l'hydrogène se dégage. Au bout de 18 heures, la coloration orange (de la p. benzoquinone anil) n'a pas changé. On ajoute 300 mg de borohydrure de sodium et on laisse agiter 48 heures. La coloration vire de l'orange au jaune pâle. On chasse sous vide l'alcool avec un bain à 40° C.

Le résidu est repris par de l'éther dans lequel il n'est pas soluble. On hydrolyse à -15° C, par addition lente d'une solution d'acide chlorhydrique dilué (à température plus élevée ou par addition rapide de l'acide chlorhydrique, le composé se polymérise).

On laisse agiter 15 minutes à température ambiante, pendant lesquelles l'hydrogène se dégage.

On passe ensuite (à 0° C) à pH neutre à l'aide d'une solution diluée de soude.

On extrait la phase aqueuse à l'éther et au benzène, on sèche sur du carbonate de potassium pendant 6 heures, on filtre, puis le solvant est chassé sous vide.

On obtient des cristaux et des gommes que l'on recristallise en :

- les solubilisant dans l'acétate d'éthyl à chaud.
- amorçant la cristallisation et en ajoutant, à froid, de l'héxane.

On obtient : 650 mg de cristaux $F=125^{\circ}$

Trois recristallisation permettent d'obtenir : avec un rendement de 40 %, 400 mg de cristaux blancs 40 F=140°.

Analyse $C_{24}H_{26}N_2O$

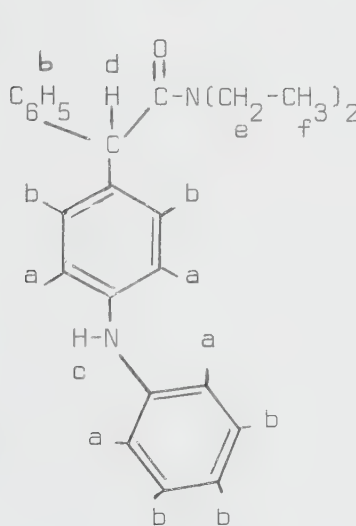
Calc. %	C	80,41	H	7,31	N	7,81
Tr. %		80,56		7,50		7,72

Caractéristiques physiques

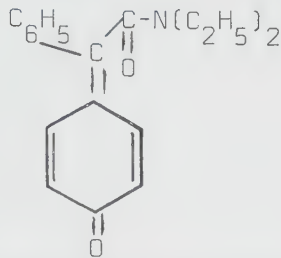
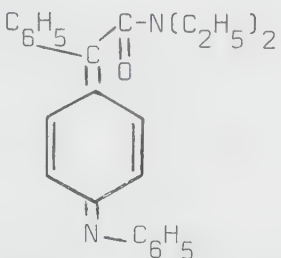
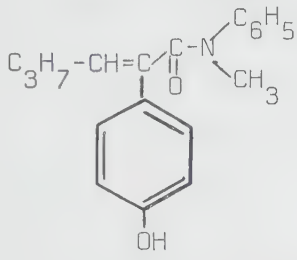
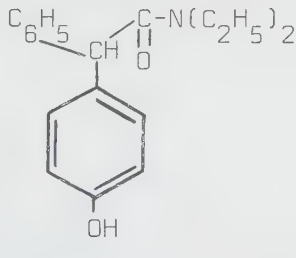
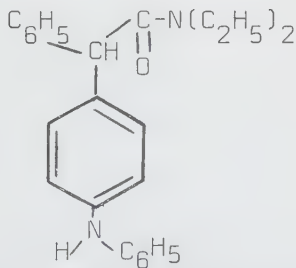
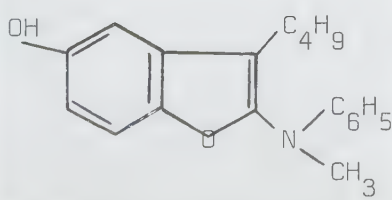
Spectre infra-rouge (CCl₄ 40°)

ν_{NH} 3330 cm⁻¹, 3480 cm⁻¹ $\nu_{C=O}$ 1640 cm⁻¹

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃)

	δ_{H_a}	4H massif centré à	7,2 ppm
	δ_{H_b}	10H massif centré à	7 ppm
	δ_{H_c}	1H singulet à (déplacé par dilution)	5,8 ppm
	δ_{H_d}	1H singulet à	5,06 ppm
	δ_{H_e}	4H quadruplet centré à	3,3 ppm
	δ_{H_f}	6H triplet centré à	1,1 ppm

40

COMPOSES	ref.	F°	Rdt %	I.R. Solvent	cm ⁻¹	U.V. mμ	ε
	<u>31</u>	inst. 135	44	CCl ₄	1 635	350	25 300
	<u>39</u> (a) <u>39</u> (b)	109 et 131	60	Nujol CCl ₄ CH ₃ -COOEt + cyclo- hexane	νC=O a): 1 625 b): 1 620 νC=O a): 1 635 b): 1 635 νC=O a): 1 630 b): 1 630	352	26 800
	<u>37</u>	169	30	CHCl ₃	νC=O 1 630 νOH 3 600 3 300	262	16 800
	<u>32</u>	181	80	CCl ₄	νOH 3 240 νC=O 1 630	278	2 910
	<u>40</u>	140	40	CCl ₄	νNH 3 330 3 480 νC=O 1 640		
	<u>34</u>	101	13	CCl ₄	νOH 3 500		

CHAPITRE III

Cycloaddition des ynamines avec les doubles liaisons
électrophiles

Action des ynamines sur les dérivés carbonylés α - β éthyléniques
acycliques (aldéhydes, cétones, esters α - β éthyléniques)*.

* Une partie du travail décrit dans ce chapitre a fait l'objet d'une note préliminaire parue au Tetrahedron Letters p. 4143 (1968).

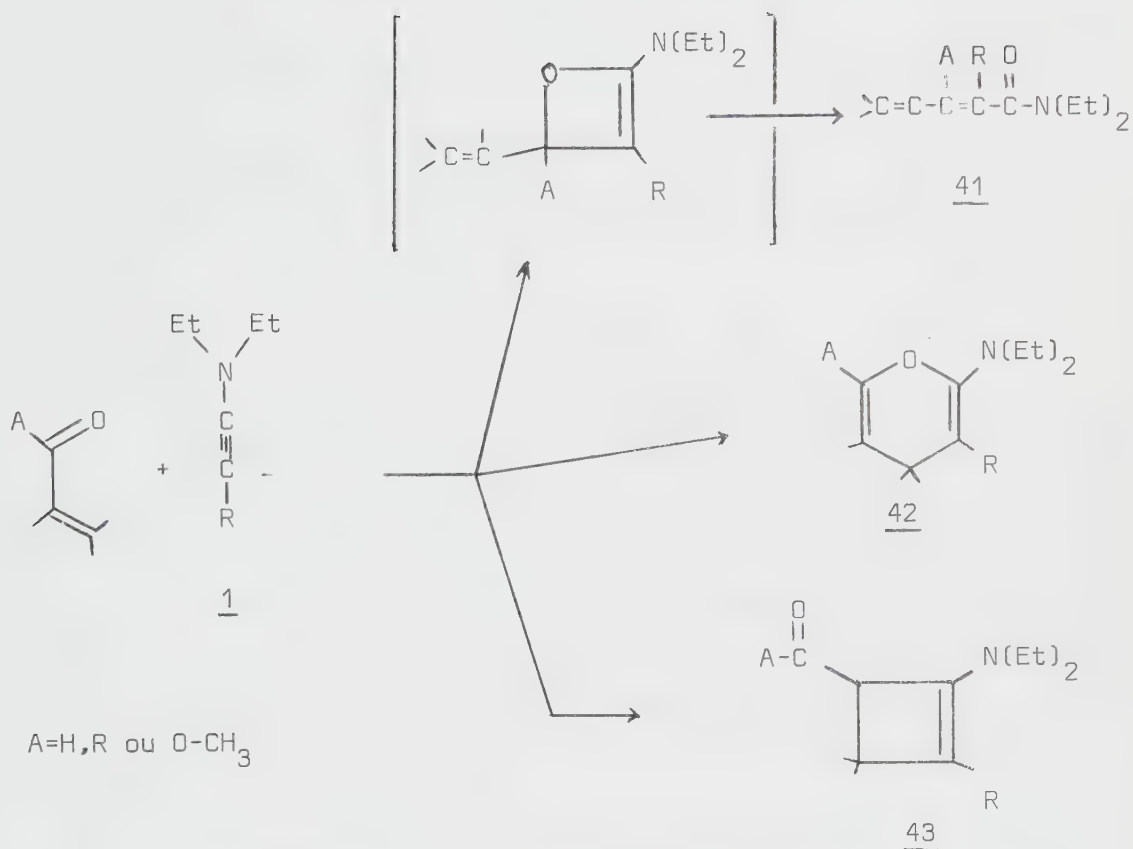
A - INTRODUCTION

Nous avons observé au cours de la réaction de cycloaddition des ynamines sur les p. benzoquinones que l'attaque des ynamines se portait soit sur le carbonyle, soit sur la double liaison carbone-carbone de la quinone.

Dans ce dernier cas, la réaction n'est pas concertée et l'ion dipolaire intermédiaire s'aromatise plutôt qu'il se cyclise en un dérivé cyclobuténique.

Les quinones étant des cétones α - β insaturés très particulières nous avons élargi l'étude des réactions de cycloaddition des ynamines à des systèmes carbonylés α - β insaturés classiques. Le comportement des ynamines vis à vis de ce type de réactifs présente d'autant plus d'intérêt qu'aucun exemple de cycloaddition analogue n'a été décrit avec des substrats acétyléniques hétérosubstitués comme les éthers d'ynols par exemple, alors que (34) les énamines ont été largement étudiées (10, 35, 36, 37).

A priori, l'attaque des ynamines sur les dérivés carbonylés α - β éthyléniques peut avoir lieu soit sur le carbonyle soit sur la double liaison carbone-carbone ce qui laisse prévoir selon le cas, une large variété d'adduits.



Si l'ynamine réagit sur le carbonyle, on doit obtenir les amides biéthyléniques 41 probablement par l'intermédiaire d'un oxétène, tandis que l'attaque sur la double liaison carbone-carbone doit engendrer les amino γ pyranes 42 par hétérocyclisation ou les amino cyclobutènes 43 par carbocyclisation.

B - CYCLOADDITION DES YNAMINES AVEC DES ALDEHYDES,
CETONES et ESTERS $\alpha\beta$ ETHYLENIQUES ACYCLIQUES

Nous décrivons dans ce chapitre les cycloadditions des ynamines avec :

- 1°) Les aldéhydes $\alpha\beta$ éthyléniques.
- 2°) Les cétones $\alpha\beta$ éthyléniques acycliques.
- 3°) Les esters $\alpha\beta$ éthyléniques.

1°) Aldéhydes.

Lorsque l'on s'adresse aux aldéhydes, le carbonyle est peu encombré et il y a compétition entre l'attaque du carbonyle qui conduit aux amides biéthyléniques 41 et celle sur la double liaison carbone carbone qui engendre par hétérocyclisation les amino γ pyranes 42.

Lorsque la double liaison est encombrée comme c'est le cas de l'aldéhyde cinnamique, l'attaque du carbonyle devient prépondérante : c'est ainsi qu'on isole en majorité l'amide biéthylénique 41f

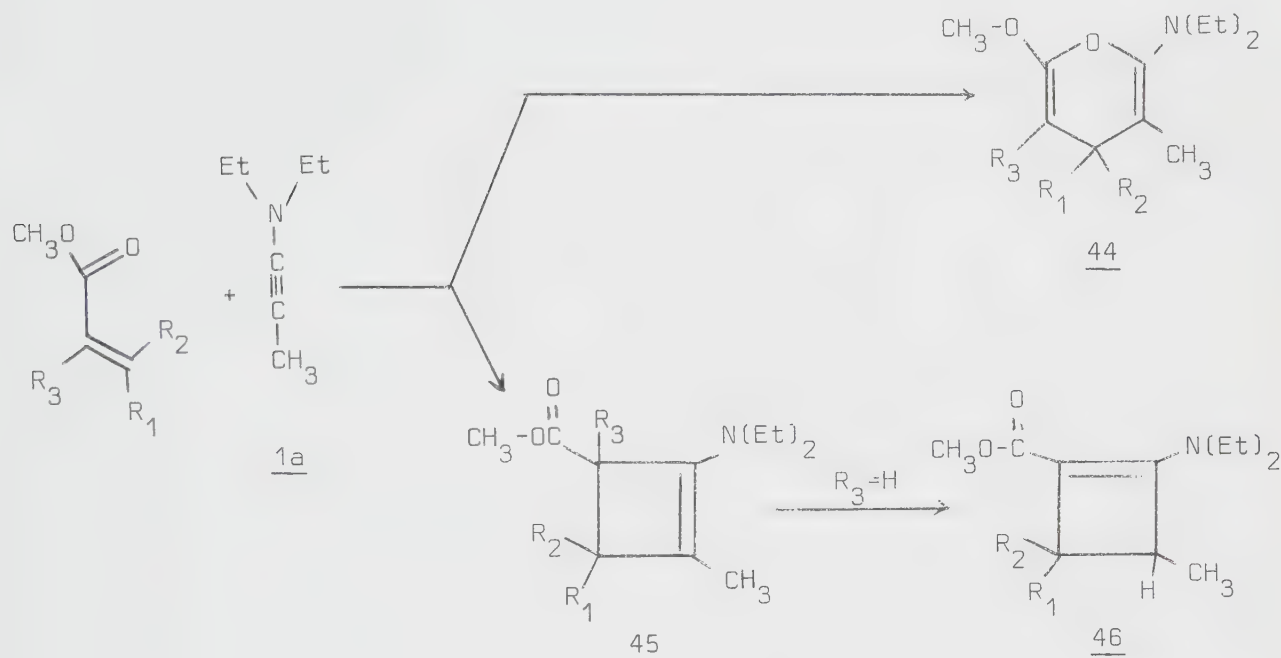
2°) Cétones.

Par contre, lorsque l'on s'adresse aux cétones, l'attaque de l'ynamine se porte exclusivement sur la double liaison carbone carbone et seule est observée l'hétérocyclisation puisque nous isolons les amino γ pyranes 42. Les spectres IR, RMN et de masse de ces adduits sont caractéristiques d'un enchainement γ pyranique ; leur hydrogénation catalytique et leur hydrolyse confirment bien la structure proposée.

3°) Esters.

Dans le cas des esters, l'attaque de l'ynamine se porte, comme pour les cétones, sur la double liaison carbone carbone mais il y a cette fois compétition entre une hétérocyclisation qui engendre les amino-2 méthoxy-6 γ pyranne 44 et une carbocyclisation en dérivé cyclobuténique 45, qui sont capables de se réarranger en amino-2 carbométhoxy-1 cyclobutène. C'est ainsi que la cycloaddition du N,N diéthyl amino propyne sur l'acrylate

de méthyle, conduit à un mélange de N,N diéthyl amino-2 méthoxy-6 méthyl-3 γ pyranne 44a (Rdt 30 %) et de N,N diéthyl amino-2 carbométhoxy-1 méthyl-3 cyclobutane-1 46a (Rdt 10 %) isomère de l'adduit 45 normalement attendu.



Si l'on s'adresse à l'α méthyle acrylate de méthyle la carbocyclisation est défavorisée par encombrement stérique du carbone en α de l'ester et le γ pyranne 44c se forme presque exclusivement.

Les spectres de RMN, IR, UV et de masse des méthoxy-6 N,N diéthyl amino-2 γ pyranne 44 sont en accord avec la structure γ pyrannique attribuée à ces adduits et permettent de la différencier nettement des amino cyclobutène 46 ; ils ne permettent pas néanmoins d'écarter avec certitude une structure cyclobuténique du type 45.

Par contre, la réactivité de ces adduits ne laisse subsister aucun doute sur leurs structures γ pyraniques : en effet, leur hydrogénation catalytique ne conduit pas à des amino cyclobutanes, mais est tout à fait similaire à celle du N,N diéthyl amino-2 diméthyl-3,6 δ pyranne 42a obtenu à partir de la méthyl vinyl cétone et leur hydrolyse acide n'engendre pas les cyclobutanones correspondantes.

L'ensemble des résultats obtenus par cycloaddition des ynamines avec les doubles liaisons électrophiles, c'est à dire : les aldéhydes, les cétones et les esters éthyléniques sont consignés dans le tableau III.

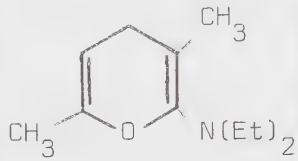
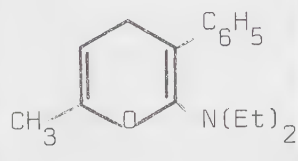
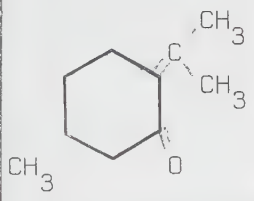
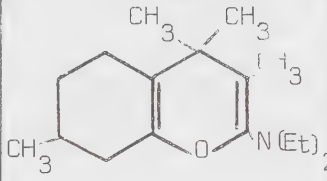
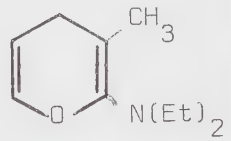
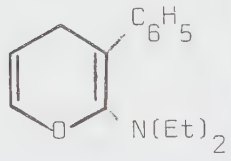
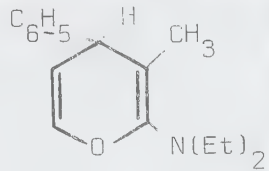
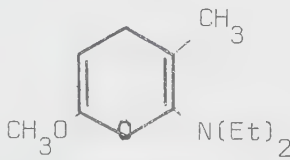
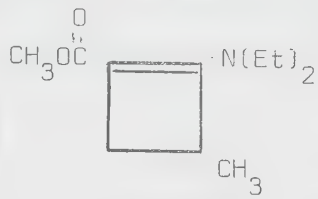
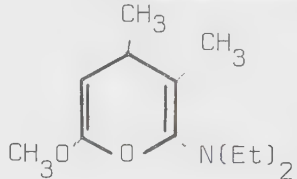
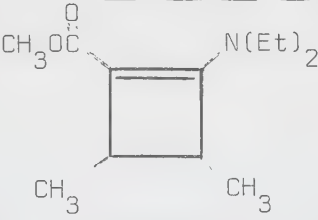
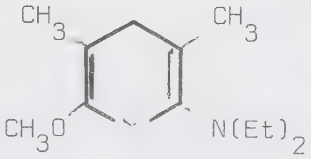
N°	Dérivé carbonyle	Ynamine	γ-pyranne	IR	Rdt
<u>42a</u>	$\text{CH}_2=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	$\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-\text{N}(\text{Et})_2$		1728	50 %
<u>42b</u>	$\text{CH}_2=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	$\phi-\text{C}\equiv\text{C}-\text{N}(\text{Et})_2$		1718	40 %
<u>42c</u>		$\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-\text{N}(\text{Et})_2$		1714	35 %
<u>42d</u>	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}$	$\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-\text{N}(\text{Et})_2$		1715	20 %
<u>42e</u>	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}$	$\phi-\text{C}\equiv\text{C}-\text{N}(\text{Et})_2$		1690	30 %
<u>41e</u>			$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{N}(\text{Et})_2$ C_6H_5	1640	4 %
<u>42f</u>	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$	$\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-\text{N}(\text{Et})_2$		1710	10 %
<u>41f</u>			$\phi-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{N}(\text{Et})_2$ CH_3	1630	40 %

TABLEAU III (suite)

N°	Dérivé carbonylé	Ynamine	γ-pyranne	IR	Rdt
<u>44a</u>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}-\text{OCH}_3 \end{array}$	$\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-\text{N}(\text{Et})_2$		1725 1680	30 %
<u>46a</u>				1685 1610	10 %
<u>44b</u>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}-\text{OCH}_3 \end{array}$	$\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-\text{N}(\text{Et})_2$		1725 1680	30 %
<u>46b</u>				1685 1610	non isolé
<u>44c</u>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_2=\text{C}-\text{C}-\text{OCH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-\text{N}(\text{Et})_2$		1730 1680	45 %

C - REACTIVITE DES DIFFERENTS TYPES D'ADDUITS DES YNAMINES AVEC LES
ALDEHYDES, CETONES ET ESTERS α,β ETHYLENIQUES ET DETERMINATION
DE LEUR STRUCTURE

Les structures que nous attribuons aux différents adduits :

1°) Amides biéthyléniques.

2°) Amino-2 γ pyrannes A=H, R ou OCH_3

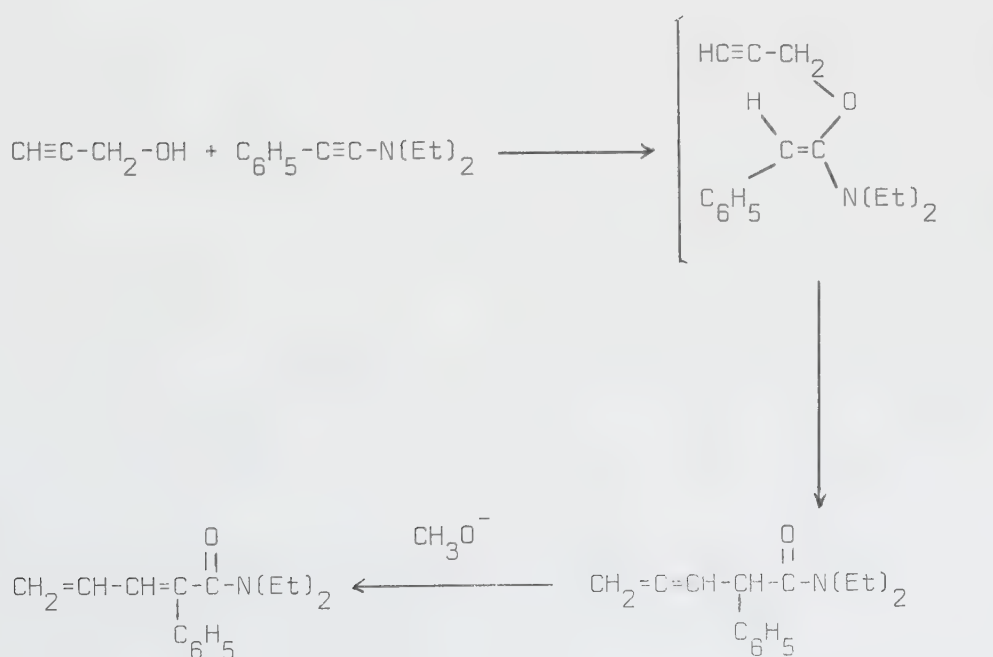
3°) Amino-2 carbométhoxy-1 cyclobutène-1.

ont été confirmées par leurs caractéristiques spectrales et par leurs réactivités chimiques.

1°) Amides biéthyléniques conjuguées 41.

Le phényl-2 pentadiène-2,4 diéthyl amide 41e a été comparé à un échantillon authentique préparé selon (38) par la suite des réactions décrites au schéma V.

SCHEMA V



41e

2°) Amino-2 γ pyrannes 42 et 44 A=H, R ou OCH₃

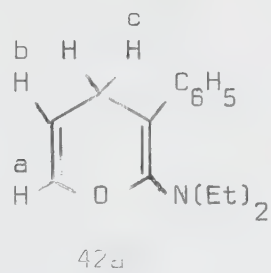
Les amino-2 γ pyrannes accessibles par notre méthode sont des liquides thermiquement stables mais très sensibles à l'oxydation.

La structure de ces pyrannes a été vérifiée par l'étude de leurs spectres de RMN, IR et UV et par leur dégradation chimique.

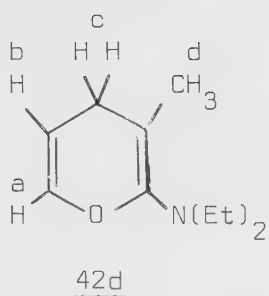
a - Données spectrales.

Les amino γ pyrannes présentent en IR un pic intense dans la région 1700-1725 cm⁻¹. La position de cette bande anormalement élevée pour une double liaison carbone-carbone, est néanmoins en accord avec les spectres IR déjà décrits dans le cas de tels hétérocycles (39). Les spectres infra-rouge des γ pyrannes 42, 44 non substitués en C₅ ou C₆ présentent une faible absorption à 3060 cm⁻¹ attribuée aux hydrogènes vinyliques. On note dans les spectres UV des dérivés ne comportant pas de noyaux benzéniques, comme par exemple les pyrannes 42a ou 44a, la présence d'une simple inflexion vers 230-240 mμ, par contre le γ pyranne 42b absorbe en UV à 298 mμ ε = 4 300. (cyclohexane).

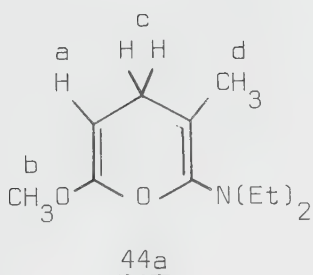
Les spectres de RMN sont également caractéristiques de la structure γ pyrannique proposée ; c'est ainsi par exemple que les pyrannes 42e, 42c et 42d présentent les paramètres suivants attribuables à l'enchaînement du cycle γ pyrannique.



δ_{H_c}	3,02 ppm (J_{bc} 3,2 Hz ; J_{ac} 1,6 Hz)	
δ_{H_b}	4,82 ppm (J_{ab} 6 Hz ; J_{bc} 3,2 Hz)	$CDCl_3$
δ_{H_a}	6,30 ppm (J_{ab} 6 Hz ; J_{ac} 1,6 Hz)	



δ_{H_d} 1,6 ppm
 δ_{H_c} massif masqué par le quadruplet attribué aux méthylènes (-N-CH₂) à 2,72 ppm CDCl₃
 δ_{H_b} 4,65 ppm (J_{ba} 6 Hz ; J_{bc} 3 Hz)
 δ_{H_a} 6,25 ppm (J_{ba} 6 Hz ; J_{ac} 1,4 Hz)



δ_{H_d} 1,70 ppm
 δ_{H_c} 2,8 ppm (J_{ca} 3,3 Hz)
 δ_{H_b} 3,33 ppm C₆D₆
 δ_{H_a} 3,63 ppm (J_{ac} 3,3 Hz)

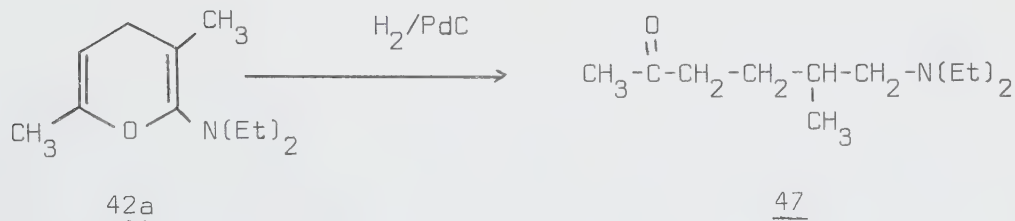
b - Réactivité des γ pyranes.

α) Hydrogénation catalytique des γ pyranes.

- N,N diéthyl amino-2 diméthyl-3,6 γ pyranne 42a.

L'hydrogénation du γ pyranne 42a sur Ni Ranney W₇, Pd/C ou Pd/CaCO₃ est rapide et conduit à la rupture du cycle fondamental.

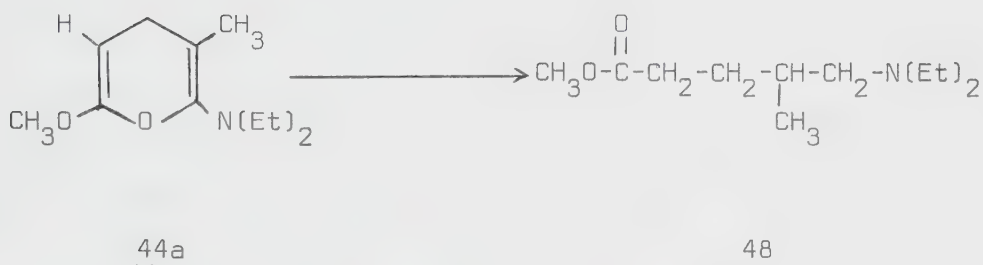
L'hydrogénation de l'amino γ pyranne 42a sur palladium sur charbon nous a permis d'isoler 65 % de N,N diéthyl amino-6 méthyl-5 hexanone-2 47.



On remarque que la double liaison portant l'atome d'azote est hydrogénée plus rapidement que la double liaison de l'éther d'énol pourtant moins substituée.

- N,N diéthyl amino-2 méthoxy-6 γ pyranne 44a.

L'hydrogénation du γ pyranne 44a sur palladium sur charbon ou sur palladium sur carbonate de calcium conduit avec 65 % de rendement au N,N diéthyl amino-5 méthyl-4 pentanoate de méthyle 48 qui a été comparé (spectres de masse, IR et RMN) avec un échantillon dont la synthèse est décrite dans le schéma VI).

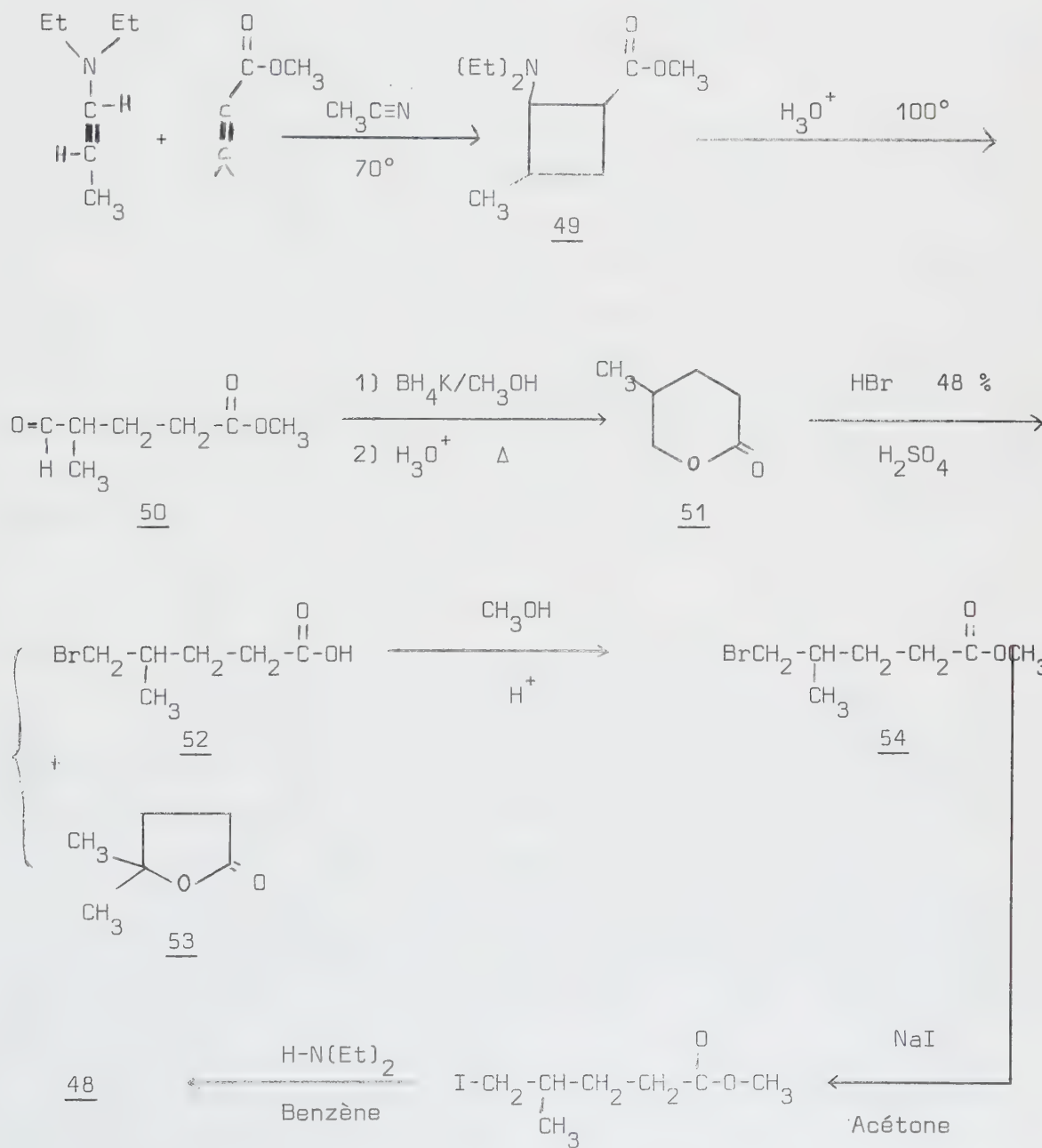


L'hydrogénation catalytique du pyranne 44a est donc, comme celle du pyranne 42a, accompagnée d'une hydrogénolyse provoquant la scission de l'hétérocycle. La vitesse d'hydrogénation de la double liaison portant l'azote est également la plus rapide.

Si nous avons hydrogéné un dérivé cyclobuténique du type 45, il fallait, pour engendrer l'amino ester 46, que soit rompu le cycle carboné d'un amino cyclobutane du type 49 au cours de l'hydrogénation. Or, nous avons vérifié qu'il n'en est rien puisque le N,N diéthyl amino-2 carbo-méthoxy-1 méthyl-3 cyclobutane 49 (37) (engendré par alcoylation de l'énamine du propionaldéhyde par l'acrylate de méthyle selon (37-40) par la méthode de Stork (40)), n'absorbe pas d'hydrogène en présence de palladium sur charbon et est récupéré quantitativement.

La synthèse de l'aino ester 48 a été réalisée selon les étapes schématisées ci-dessous (schéma VI) :

SCHEMA VI



Le N,N diéthyl amino-2 carbométhoxy-1 méthyl-3 cyclobutane 49 conduit par hydrolyse selon (37,40) au formyl-4 pentanoate de méthyle 50, qui est réduit par le borohydrure de potassium en méthyl-4 δ valérolactone 51 (65 %). L'ouverture de cette lactone en l'acide bromé correspondant 52 est effectué par action de l'acide bromhydrique à 48 % selon (41). Cet acide bromé (Rdt 54 %) est accompagné de 15 % de diméthyl-4,4 butyrolactone 53 qui provient de la cyclisation de l'acide méthyl-4 pentène-4 oïque accessoirement formé au cours de la réaction.

L'estérification de l'acide bromo-5 méthyl-4 pentanoïque 54 suivi de la réaction de l'iodure de sodium dans l'acétone engendre, quantitativement, l'iodo-5 méthyl-4 pentanoate de méthyle 55.

Enfin, le N,N diéthyl amino-5 méthyl-4 pentanoate de méthyle 48 est isolé par réaction de la N,N diéthyl amine dans le benzène sur le dérivé iodé. La vitesse de cette réaction est lente à la température à laquelle on doit opérer si l'on veut éviter l'attaque de l'amine sur la fonction ester. Dans ces conditions le N,N diéthyl amino-5 méthyl-4 pentanoate de méthyle 48 se forme avec 25 % de rendement et est identique (spectres IR, RMN et de masse) au dérivé obtenu par hydrogénation du pyranne 44a.

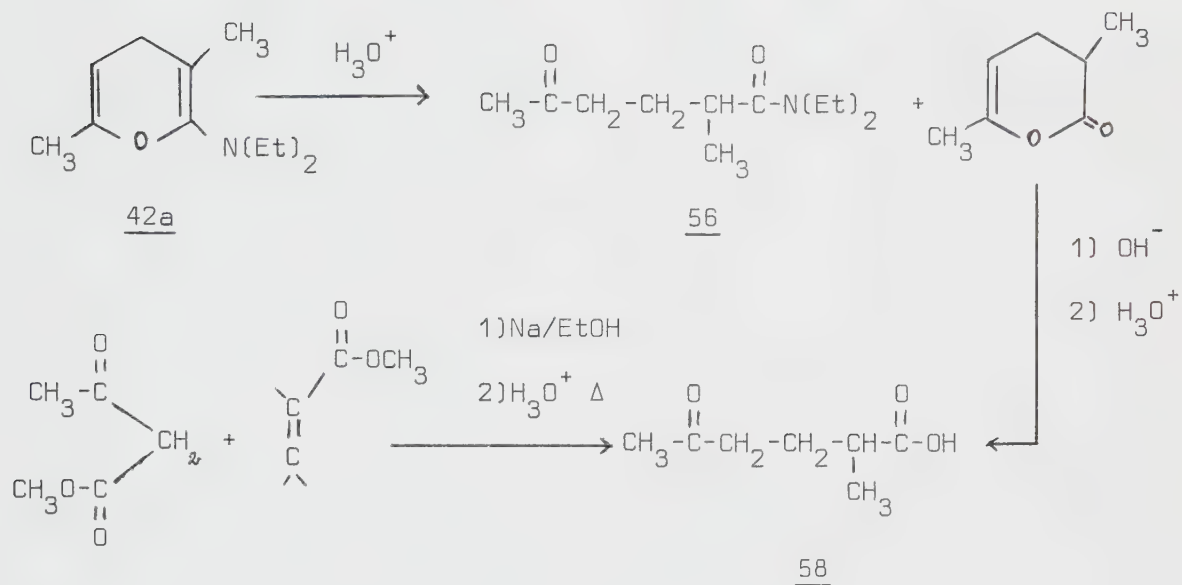
β) Hydrolyse des amino γ pyranes.

- N,N diéthyl amino-2 diméthyl-3,6 γ pyranne 42a.

Le N,N diéthyl amino-2 diméthyl-3,6 γ pyranne 42a provenant de la réaction de l'ynamine 1a sur la méthyl vinyl cétone, a été hydrolysé en milieu acide et conduit quantitativement à un mélange de méthyl-2 oxo-5 N,N diéthyl hexanamide 56 et de pentène-4 méthyl-5 olide-5 57.

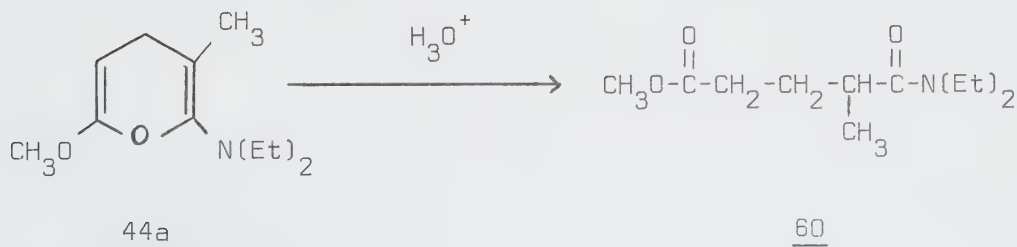
Cette dernière par traitement basique et acidification conduit au méthyl-2 oxo-5 hexanoïque 58 qui a été d'autre part préparé par réaction de Michael entre l'acétyl acétate d'éthyle et l' α méthyl acrylate de méthyle selon (43a).

Les spectres IR, RMN de ces céto-acides sont identiques et le point de fusion du mélange de leur dinitro-2,4 phénylhydrazone ne présente pas de dépression.



- N,N diéthyl amino-2 méthoxy-6 méthyl-3 γ pyranne 44a.

L'hydrolyse acide du méthoxy-6 maino-2 γ pyranne 44a permet d'isoler le N,N diéthyl carboxamide-4 pentanoate de méthyle 60 avec 80 % de rendement.



3°) N,N diéthyl amino-2 carbométhoxy-1 méthyl-3 cyclobutène-1 46a.

a-Données spectrales

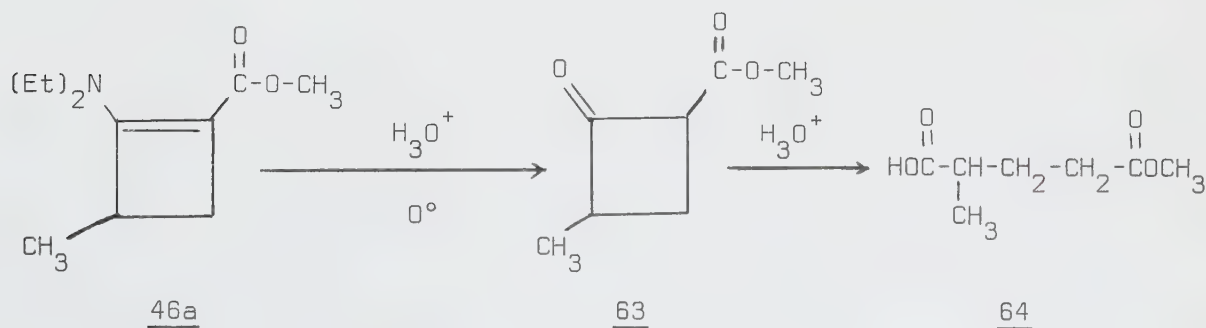
Les données physiques (IR, RMN, UV, masse) du N,N diéthyl amino-2 carbométhoxy-1 méthyl-3 cyclobutène-1 sont compatibles avec la structure avancée.

En particulier, l'intense absorption en UV (λ_{max} 295 m μ ϵ 18 000) est caractéristique d'un système conjugué.

De plus, son spectre infra-rouge, et l'indice de réfraction sont voisins de ceux du N,N diéthyl amino-2 carbométhoxy-1 diméthyl-3,3 cyclobutène-1 d'enchainement similaire (44).

b-Réactivité

Le carbométhoxy-1 diéthyl amino-2 méthyl-3 cyclobutène-1 46a s'hydrolyse en méthyl-3 carbométhoxy-1 cyclobutanone-2 63 (Rdt 50 %) accompagnée de son produit d'ouverture, le carboxy-4 pentanoate de méthyle (Rdt 40 %) 64. La carbométhoxy cyclobutanone est très fragile en milieu acide ou basique (44,45), il est néanmoins possible de l'obtenir analytiquement pure, par traitement au bicarbonate de sodium à froid, et ses spectres de masse, IR, RMN et son analyse confirment bien la structure cyclobutanique proposée.



CONCLUSION

Nous avons observé lors de la cycloaddition des ynamines avec les dérivés carbonylés α - β éthyléniques non cycliques que l'attaque de l'ynamine se porte soit sur le carbonyle soit sur la double liaison carbone-carbone du dérivé carbonylé.

Lorsque l'on s'adresse aux aldéhydes l'attaque de l'ynamine sur le carbonyle, particulièrement peu encombré, qui conduit aux amides biéthyléniques, est concurrencée par l'attaque sur la double liaison carbone-carbone suivie d'une hétérocyclisation qui engendre les amino γ pyranes.

Ce dernier processus est le seul observé avec les cétones (dont le carbonyle est plus encombré) puisque seuls sont isolés les amino γ pyranes.

Lorsque l'on s'adresse aux esters l'attaque de l'ynamine se porte (comme pour les cétones) sur la double liaison carbone-carbone, mais l'hétérocyclisation qui engendre les amino-2 méthoxy-6 γ pyranes entre en compétition cette fois avec une carbocyclisation en amino cyclobutène.

Il est difficile de savoir si les cycloadditions que nous venons d'étudier sont des réactions concertées ou si elles passent par l'intermédiaire d'un ion bipolaire. De toute manière, dans ce dernier cas, l'ion dipolaire dont la charge négative doit être localisée sur l'atome d'oxygène du carbonyle cétonique (cas des cétones) se neutralise en γ pyranne.

Avec les esters cette localisation sur l'atome d'oxygène du carbonyle de l'ester est moins prononcée et l'hétérocyclisation est alors concurrencée par une carbocyclisation en amino cyclobutène. On conçoit également que si la cycloaddition est concertée, la participation de l'oxygène du carbonyle d'un ester soit moins importante que celui d'une cétone.

A notre connaissance les ynamines sont les seuls réactifs conduisant par réaction avec les esters α - β éthyléniques à des adduits résultants d'une hétérocyclisation faisant intervenir l'atome d'oxygène du carbonyle d'un ester. Dans notre cas la réaction n'est pas réversible car les γ pyranes formés sont thermiquement stables. Avec les énamines par exemple, (37-40) il n'est pas exclu, bien que cela n'ait jamais été démontré, qu'un dihydro γ pyranne intermédiaire puisse conduire au cyclobutane via l'ion bipolaire.

La cycloaddition des ynamines sur les dérivés carbonylés α - β éthyléniques (aldéhydes, cétones, esters) acycliques conduit dans tous les cas à la formation d'amino γ pyranes. Ces adduits sont difficilement accessibles par d'autres méthodes. On constate que la présence de l'azote sur le noyau pyranique stabilise l'hétérocycle. Néanmoins les amino γ pyranes restent hautement réactifs.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les cycloadditions des ynamines sur les composés carbonylés α - β insaturés sont conduites sous azote ainsi que leurs distillations.

Les distillations à la colonne à bande tournante ont été effectuées sur une colonne à distiller Nester et Faust type "Micro".

Les amino γ pyrannes sont thermiquement stables mais très oxydables et hydrolysable (en particulier les méthoxy-6 γ pyrannes). Ils peuvent être conservés en présence de trace d'hydroquinone sous azote.

Les spectres infra-rouge ont été réalisés sur un appareil Perkin Elmer 257 IR et les spectres UV sur un Perkin Elmer 137 UV.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été déterminés sur un appareil Varian (A 60 ou T 60) 60 McHz les déplacements chimiques sont donnés en -pm, le tétraméthyl silane étant pris comme référence interne.

Les spectres de masse ont été réalisés sur un appareil Hitachi Perkin Elmer RMU-6E.

Synthèse du N,N diéthyl amino-2 diméthyl-3,6 γ pyranne 42a par condensation du N,N diéthyl amino propyne 1a sur la méthyl vinyl cétone.

Dans un dicol avec agitation et réfrigérant, on mélange 8,88 g (0,08 M) de N,N diéthyl amino propyne et 5,68 g (0,08 M) de méthyl vinyl cétone fraîchement distillée, avec 60 cc d'éther sec comme solvant en présence d'hydroquinone. La réaction est conduite sous azote ; elle est dans ces conditions, faiblement exothermique. Au bout de 3 heures d'agitation à 25°, la bande C≡C de l'ynamine à 2220 cm⁻¹ est très faible en infra-rouge.

On chasse alors l'éther à 36° puis à la trompe à vide en ne dépassant pas 36° dans le bain. On obtient une huile rougeâtre.

Une première distillation permet d'isoler :

Eb₃ = 60°-64° 8,60 g γ pyranne 42a ρ = 58 %

Après distillation, on obtient avec 50 % de rendement :

Eb₇ = 71° 7,3 g d'amino γ pyranne 42a n_D^{24,4} = 1,4628

Analyse C₁₁H₁₉ON

M=181

Calc. %	C	72,88	H	10,56	N	7,73
Tr. %		72,97		10,84		7,80

Caractéristiques physiques

Spectre infra-rouge

(pur)

$\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \nu_{\text{C}=\text{C}} \end{array}$ 3070

$\begin{array}{c} \text{N}(\text{Et})_2 \\ \diagup \\ \nu_{\text{C}=\text{C}} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array}$ 1728 cm⁻¹

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl₄)

<u>42a</u>	δ_{H_a} 1H triplet de quadruplet à 4,36 ppm	$\left\{ \begin{array}{l} J_{ac} \text{ 3,2 Hz} \\ J_{ae} \text{ 1,2 Hz} \end{array} \right.$
	δ_{H_b} 4H quadruplet à 2,71 ppm	$J_{bf} \text{ 7 Hz}$
	δ_{H_c} 2H quadruplets dédoublés à 2,62 ppm	$\left\{ \begin{array}{l} J_{ce} \text{ 1,3 Hz} \\ J_{ca} \text{ 3,2 Hz} \end{array} \right.$
	δ_{H_d} 3H triplet 1,6 ppm	$J_{dc} \text{ 0,95 Hz}$
	δ_{H_e} 3H 2 triplets 1,7 ppm	$\left\{ \begin{array}{l} J_{ec} \text{ 1,3 Hz} \\ J_{ae} \text{ 12 Hz} \end{array} \right.$
	δ_{H_f} 6H triplet 1 ppm	$J_{bf} \text{ 7 Hz}$

Spectre de masse

m/e	%	ref	m/e	%	ref	m/e	%	ref
181	84	M ⁺	152	26		111	34	(46b)*
180	70	(46a-b)	138	26		96	100	(46c)*
166	48	(46c)	124	15		40	42	

* on remarque la présence des pics :

(m/e=111) $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2^+$ et (m/e=96) $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C-N}^+\begin{array}{l} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH}_3 \end{array}$ qui correspondent aux pics de dégradation de l'ynamine 1a. Dans ce cas, la présence du spectre de masse de l'ynamine 1a suggère une réaction de type "Retro-Diels et Alder".

Synthèse du N,N diéthyl amino-2 phényl-3 méthyl-6 γ pyranne 42b
par condensation du N,N diéthyl amino-2 phényl acétylène 1b sur la méthyl
vinyl cétone.

On additionne lentement sous azote 4 g (0,056 mole) de méthyl vinyl cétone fraîchement distillée et dissoute dans 10 cc de THF sur (8,65 g, 0,05 mole) de N,N diéthyl amino-2 phényl acétylène dissous dans 15 cc de THF. Puis on agite 18 heures à 60°. Le spectre infra rouge du brut indique la présence d'ynamine. On additionne à nouveau 600 mg de méthyl vinyl cétone, et on continue à chauffer 6 heures. Un spectre infra rouge indique alors l'absence d'ynamine.

On chasse à l'évaporateur rotatif sous le vide de la trompe à chaud, le THF. Puis on distille avec un bain d'huile à 170°.

Eb_{0,05} 88°-98° 8,24 g 67 %

Une redistillation à la flamme donne 5 g Eb_{0,06} = 83°-84°
 rendement ρ = 41 % de N,N diéthyl amino-2 phényl-3 méthyl-6 γ pyranne 42b.
 1 g est redistillé à la Nester et Faust micro Eb_{0,05} = 85° n_D^{25,2} = 1,5434

Analyse pour C₁₆H₂₁ON

M=243,34

Calc. %	C	78,97	H	8,70	N	5,75
Tr. %		78,54		9,27		6,01

Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge (pur)

$\nu_{C=C-H}$ 3070-3025 cm⁻¹

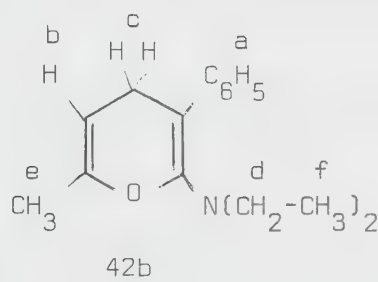
$\nu_{C=C-N}$ 1716 cm⁻¹

$\nu_{C=C-O}$ 1650cm⁻¹ 1600 cm⁻¹

Spectre ultra-violet (cyclohexane)

$$\lambda_{\max} 295 \text{ m}\mu \quad \epsilon 3200 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



δ_{H_a}	5H multiplet centré à	7,4 ppm	
δ_{H_b}	1H triplet de quadruplet centré à	4,67 ppm	$J_{be}=1,2 \text{ Hz}$; $J_{bc}=3,2 \text{ Hz}$
δ_{H_c}	2H double quadruplet centré à	3,08 ppm	$J_{eb}=1,2 \text{ Hz}$; $J_{ec}=1,4 \text{ Hz}$
δ_{H_d}	4H quadruplet centré à	2,87 ppm	$J_{df}=7 \text{ Hz}$
δ_{H_e}	3H 2 triplets centrés à	1,80 ppm	$J_{eb}=1,2 \text{ Hz}$; $J_{ec}=1,4 \text{ Hz}$

Synthèse du N,N diéthyl amino-2 tétraméthyl-3,4,4,7 tétrahydro-5,6,7,8 chromène 42c par action du N,N diéthyl amino propyne sur la pulégone⁺

La condensation du N,N diéthyl amino propyne (5,55 g 0,05 M) sur la pulégone⁺ 7,61 g (0,05 M) est conduite à ébullition du xylène (10 cc) pendant 20 heures.

En infra rouge, la bande d'absorption de l'ynamine à 2220 cm^{-1} a alors disparu.

On chasse alors le xylène à l'évaporateur rotatif et l'on distille sommairement.

- 1) Eb_{0,08} 58° 2,2 g contient beaucoup de pulégone et un peu d' amino
γ pyranne.
- 2) Eb_{0,06} 70 à 91° 4,85 g ρ = 37 %
- 3) 6 g de résidu

La redistillation de la fraction 2 permet d'isoler avec un rendement de 30 % par rapport à l'ynamine, le N,N diéthyl amino-2 tétraméthyl-3,4,4 tétrahydro-5,6,7,8 chromène 42c.

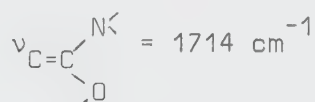
$$\text{Eb}_{0,07} = 79^\circ \quad n_D^{20} = 1,4840$$

Analyse C₁₇H₂₉NO M=263,41

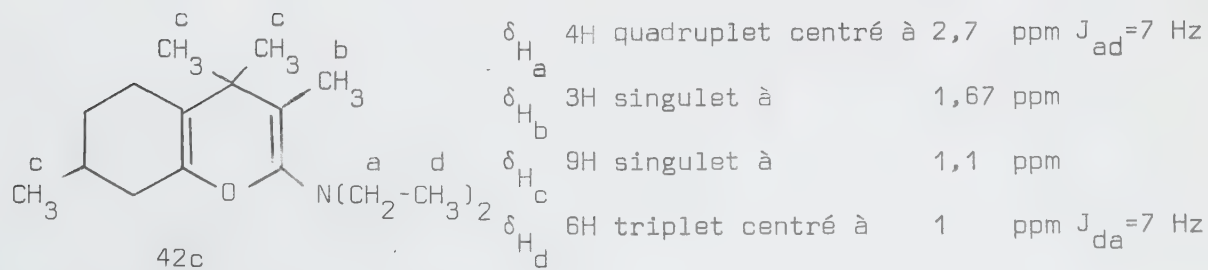
Calc. %	C	77,57	H	11,09	N	6,07
Tr. %		76,99		11,18		5,91

Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge (pur)



Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl₄)



Synthèse du N,N diéthyl amino-2 méthyl-3 γ pyranne 42d par action du N,N diéthyl amino propyne sur l'acroléine.

On additionne rapidement (6 g, 0,106 M) d'acroléine fraîchement distillée dans (9,99 0,09 M) de N,N diéthyl amino propyne dissous dans 40 cc d'éther et refroidi à -10°. Au bout de 2 heures, la réaction est terminée. On chasse alors l'éther et on distille rapidement, on obtient ainsi 3,9 g d'une huile $Eb_{13} = 72-74^\circ$ rendement 22 %

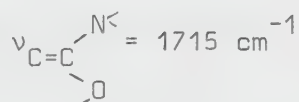
Une redistillation permet d'obtenir 3 g d'amino γ pyranne 42d
 $Eb_{13} 72^\circ \quad n_D^{21,6} = 1,4681$

Analyse $C_{10}H_{17}NO$ $M=167$

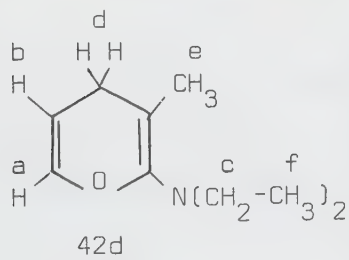
Calc. %	C	71,82	H	10,25	N	8,38
Tr. %		71,68		9,90		8,50

Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge (pur)



Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl₄)



δ_{H_a}	1H 2 triplets centrés à 6,25 ppm	$\left\{ \begin{array}{l} J_{ad}=1,4 \text{ Hz} \\ J_{ab}=6 \text{ Hz} \end{array} \right.$
δ_{H_b}	1H 2 triplets centrés à 4,63 ppm	$\left\{ \begin{array}{l} J_{ab}=3 \text{ Hz} \\ J_{bd}=6 \text{ Hz} \end{array} \right.$
δ_{H_c}	4H quadruplet centré à 2,72 ppm	$J_{cf}=6 \text{ Hz}$
δ_{H_d}	2H multiplet centré à 2,68 ppm	
δ_{H_e}	3H triplet centré à 1,6 ppm	$J_{ed}=0,95 \text{ Hz}$
δ_{H_f}	6H quadruplet centré à 1 ppm	$J_{fc}=6 \text{ Hz}$

Synthèse du N,N diéthyl amino-2-phényl-3-γ-pyranne 42e et du phényl-2-pentadiène-2,4 diéthyl amide 41e par action du N,N diéthyl amino phényl acétylène sur l'acroléine.

On additionne en 20 minutes 3,80 g (0,07 M) d'acroléine dissous dans 15 cc de THF contenant 8,65 g (0,05 M) d'ynamine et maintenue à ébullition du THF.

L'addition terminée on maintient l'ébullition 1 h 30 puis on chasse le THF à l'évaporateur rotatif sous vide après distillation de l'huile, on récupère 3,6 g d'un liquide $E_{b_{0,1}} = 85-91^{\circ} = 32\%$ (les résidus sont conservés).

Une redistillation à la Nester Faust permet d'obtenir l'amino pyranne 42e avec un rendement de 24 % $E_{b_{0,07}} = 81^{\circ}$ $n_D^{23} = 1,5511$

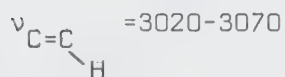
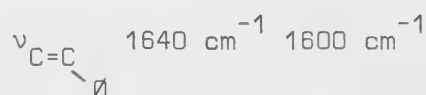
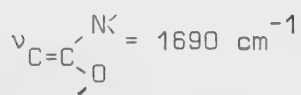
Analyse $C_{15}H_{19}NO$

M=229

Calc. %	C	78,56	H	8,35	N	6,11
Tr. %		78,18		8,51		6,40

Caractéristiques physiques

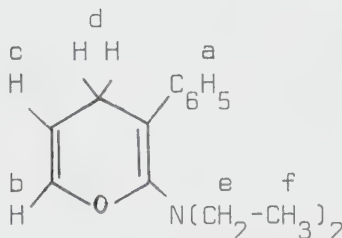
Spectre infra rouge (pur)



Spectre ultra violet (cyclohexane)

$\lambda_{\text{max}} = 298$ $\epsilon = 4300$

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl₄)



42e

δ_{H_a}	5H multiplets centré à	7,25 ppm	
δ_{H_b}	1H 2 triplets centrés à	6,31 ppm	$J_{bd}=1,6$ Hz ; $J_{bc}=6$ Hz
δ_{H_c}	1H 2 triplets centrés à	4,82 ppm	$J_{cd}=3,2$ Hz ; $J_{bc}=6$ Hz
δ_{H_d}	2H doublet dédoublé centré à	3,02 ppm	$J_{dc}=3,2$ Hz ; $J_{db}=1,6$ Hz
δ_{H_e}	4H quadruplet centré à	2,78 ppm	} $J_{ef}=7$ Hz
δ_{H_f}	6H triplet centré à	0,96 ppm	

Les résidus de la première distillation sont chromatographiés sur une colonne à chromatographie de silice Mallenckroelt et éluée au benzène. On récupère ainsi 4 % de phényl-2 pentadiène-2,4 diéthyl amide 41e $\rho = 4$ % se présentant sous forme d'huile.

Ce produit a été comparé avec un échantillon authentique préparé par Monsieur Pouliquen. Les spectres IR, UV, RMN et de masse sont identiques.

Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge (pur)

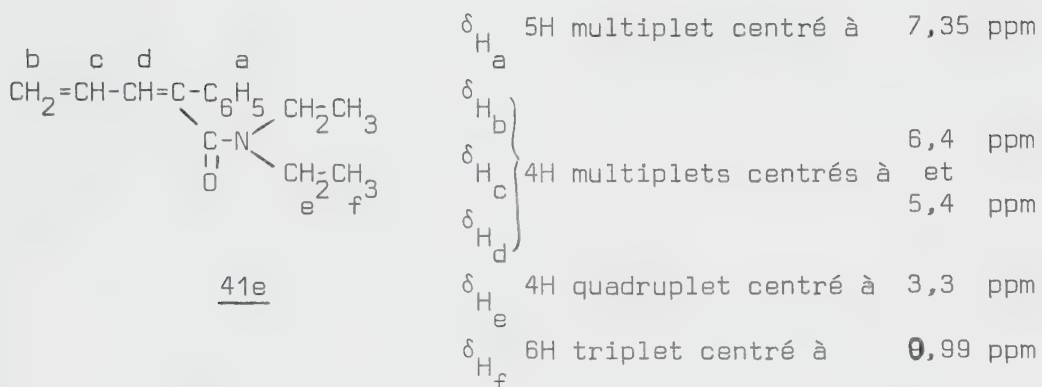
$$\nu_{C=C} = 3030 \text{ cm}^{-1} \quad 3060 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{C=O} = 1640 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre ultra-violet

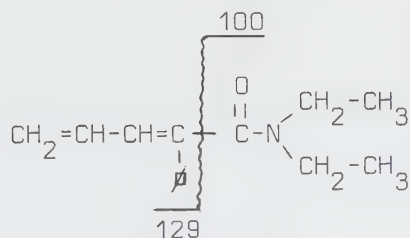
$\lambda_{\max}$ 265 ϵ 12 000

Spectre de résonance magnétique nucléaire



Spectre de masse (70 ev)

m/e	%		m/e	%	ref	m/e	%
229	72	M^+	129	100	46 g	72	34
200	14		128	62	46 g		
186	14		100	40			
157	22						



Synthèse du méthyl-3 phényl-5 γ pyranne 42f et du méthyl-2 phényl-5 pentadiène-2,4 N,N diéthyl amide 41f par action du N,N diéthyl amino propyne sur l'aldéhyde cinnamique.

On laisse agiter 15 heures un mélange d'aldéhyde cinnamique (7,9 g 0,06 M) et de N,N diéthyl amine propyne (6,66 g 0,06 M) dans 35 cc d'éther. On chasse l'éther à l'évaporateur rotatif puis distille le résidu très visqueux à la flamme.

On obtient :

1 - Eb_{0,05} = 84-85 % 2 g ρ = 13 %
 2 - Eb_{0,05} = 84-150° 6 g ρ = 44 %

Une redistillation de la première fraction conduite à la colonne Nester et Faust permet d'isoler l'amino γ pyranne 42f avec 10 % de rendement.

Eb_{0,05} = 84° n_D^{25,2} = 1,5303

Analyse C₁₆H₂₁NO M=243,34

Calc. %	C	78,96	H	8,70	N	5,75
Tr. %		78,86		8,90		5,75

Caractéristiques physiques

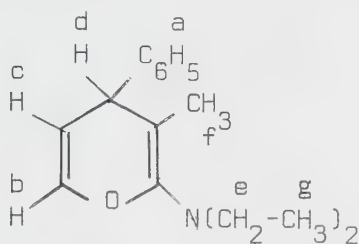
Spectre infra rouge (pur)

$\nu_{\text{C}=\text{C}} = 3036 \text{ cm}^{-1} \quad 3030 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C}=\text{C}-\text{N}} = 1718 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{O}} = 1600 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de résonance magnétique nucléaire



42f

δ_{H_a}	5H singulet à	7,2 ppm	
δ_{H_b}	1H 2 doublets à	6,36 ppm	$J_{bc}=6$ Hz ; $J_{bd}=1,5$ Hz
δ_{H_c}	1H 2 doublets à	4,68 ppm	$J_{bc}=6$ Hz ; $J_{cd}=4$ Hz
δ_{H_d}	1H 2 doublets requadruplés à	3,81 ppm	$J_{dc}=4$ Hz ; $J_{db}=1,5$ Hz ; $J_{fd}=0,95$ Hz
δ_{H_e}	4H quadruplet à	2,78 ppm	$J_{eg}=7$ Hz
δ_{H_f}	3H doublet à	1,49 ppm	$J_{fd}=0,95$ Hz
δ_{H_g}	6H triplet à	1,01 ppm	$J_{ge}=7$ Hz

Une redistillation de la deuxième fraction sur une colonne à 2 séries de pointes permet de récupérer 5 % d'amino γ pyranne souillé d'amide biéthylénique enfin un produit visqueux $Eb_{0,07}=148-154^\circ$ 5,5 g $\rho = 40\%$ $n_D^{21,2} = 1,6008$. C'est le méthyl-2 phényl-5 pentadiène N,N diéthyl amide.

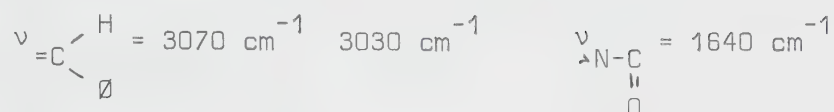
Analyse $C_{16}H_{21}NO$

M=243,34

Calc. %	C	78,97	H	8,69	N	5,75
Tr. %		79,25		8,72		5,61

Caractéristiques physiques

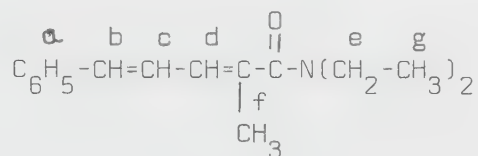
Spectre infra rouge (pur)



Spectre ultra violet

pic large λ_{max} 298 mμ ϵ 29 400

Spectre de résonance magnétique nucléaire



41f

δ_{H_a} 5H massif centré à 7,3 ppm

$\left. \begin{array}{l} \delta_{\text{H}_b} \\ \delta_{\text{H}_c} \\ \delta_{\text{H}_d} \end{array} \right\}$ 3H pics couplés entre 6,1 et 7,2 ppm

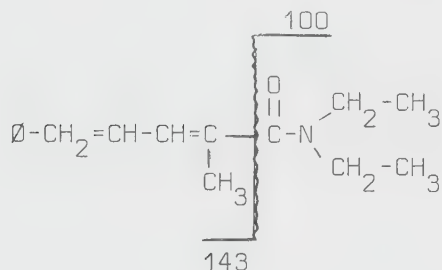
δ_{H_e} 4H quadruplet centré à 3,35 ppm $J_{eg} = 7 \text{ Hz}$

δ_{H_f} 3H doublet centré à 2 ppm

δ_{H_g} 6H triplet centré à 1,1 ppm $J_{ge} = 7 \text{ Hz}$

Spectre de masse (70 ev)

m/e	%		m/e	%	ref	m/e	%	ref
243	64	M^+	143	15	(46 g)	128	74	
228	16		142	8		115	22	
171	100		141	16		100	8	(46 g)
152	10		140	9		91	12	
			139	10				
			129	14				



Synthèse du N,N diéthyl amino-2 méthoxy-6 méthyl-3 γ pyranne 44a et du carbométhoxy-1 N,N diéthyl amino-2 méthyl-3 cyclobutène-1 46a par cycloadition du N,N diéthyl amino propyne et de l'acrylate de méthyle.

Dans un dicol avec agitation et réfrigérant, on additionne à froid : 4,73 g (0,055 M) d'acrylate d'éthyle fraîchement distillé dissous dans 3 cc de THF, dans 4,4 g (0,04 M) N,N diéthyl amino propyne dans 5 cc de THF. La réaction est conduite sous azote. L'addition terminée, on met à reflux du THF et on maintient le reflux 1 heure (en 15' la bande $C\equiv C$ de l'ynamine à 2220 cm^{-1} en IR est inexistante alors que des bandes d'absorption à $1728-1685\text{ cm}^{-1}$ le THF ainsi que l'excès d'acrylate de méthyle sont chassés à l'évaporateur rotatif sous le vide de la trompe à 45° . Le résidu est distillé sous vide avec une colonne à deux séries de points.

On obtient ainsi :

- 1) $E_{b_{0,09}} = 40^{\circ}-45^{\circ}$ 4,5 g $\rho = 58\%$ d'un mélange de pyranne 44a et de cyclobutène aminé 46a.
- 2) $E_{b_{0,09}} = 46-56-105^{\circ}$ 1,75 g
résidu 700 mg

Etude du % de cyclobutène amine 46a dans la fraction 1

(On sait que le cyclobutène absorbe en UV à 285 mμ $\epsilon = 18\ 200$ et que le pyranne n'absorbe pas dans cette région). 75 % de pyranne et 25 % de cyclobutène (confirmé par dosage RMN). Ce % varie entre 65 et 75 % selon la manipulation.

La fraction 2 contient principalement du cyclobutène, un peu de pyranne mais contient des polymères.

La fraction 1 est redistillée à la colonne Nester et Faust et on obtient :

- 3) $E_{b_{0,02}} = 35^{\circ}$ (reflux 1-5) pyranne pur 2,3 g
- 4) $E_{b_{0,02}} = 35^{\circ}$ (reflux 1-5) mélange pyranne cyclobutène 1 g
- 5) résidu cyclobutène + polymères 1 g

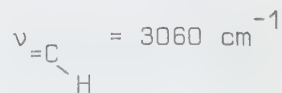
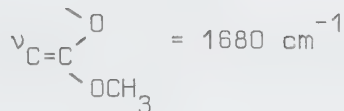
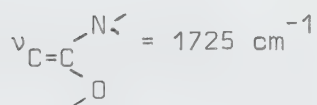
La fraction 3 contient du N,N diéthyl amino-2 méthyl-3 méthoxy-6 pyranne pur 44a. $\rho = 30\%$ $n_D^{22,6} = 1,4714$

Analyse $C_{11}H_{19}NO_2$ $M=197,370$

Calc. %	C 66,93	H 9,72	N 7,09
Tr. %	67,18	10,20	7,19

Caractéristiques physiques

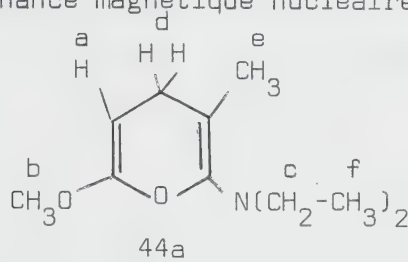
Spectre infra rouge (pur)



Spectre ultra violet Beckman (Ether)

λ_{ep} 235,5 ϵ 1 900

Spectre de résonance magnétique nucléaire (C_6D_6)



δ_{H_a}	1H triplet centré à	3,63 ppm	$J_{ad}=3,3$ Hz
δ_{H_b}	3H singulet à	3,33 ppm	
δ_{H_c}	4H quadruplet centré à	2,80 ppm	$J_{cf}=7$ Hz
δ_{H_d}	2H 2 quadruplets centrés à	2,80 ppm	$J_{da}=3,3$ Hz ; $J_{de}=0,95$ Hz
δ_{H_e}	3H triplet centré à	1,70 ppm	$J_{de}=0,95$ Hz
δ_{H_f}	6H triplet centré à	1,04 ppm	$J_{fc}=7$ Hz

Spectre. de masse

m/e	%	ref	m/e	%	ref	m/e	%	ref
197	50	()	138	20		96	100	(46c)
182	25	(46c)	122	25		72	15	
166	5		111	44	(46b)*			

* "retro Diels-Alder" décomposition ; les pics (m/e = 111)

$CH_3-C\equiv C-N(C_2H_5)_2$ et (m/e = 96) $CH_3-C\equiv C-N \begin{matrix} + // CH_2 \\ \backslash CH_2-CH_3 \end{matrix}$ sont caractéristiques de

l'ynamine 1a.

Les résidus des distillations c'est à dire les fractions 2 (1,75 g) 4 (1 g), 5 (1 g) sont chromatographiées sur une colonne chromatographique (Ø 3 cm) contenant de l'alumine basique (130 cc) Merck (grillée 1/2 journée) éluée à l'hexane anhydre très lentement (4 heures 250 cc) (350 mg de cyclobutène récupéré puis à l'éther anhydre (5 heures 300 cc) (900 mg de cyclobutène récupéré).

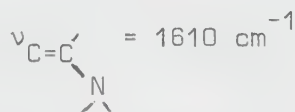
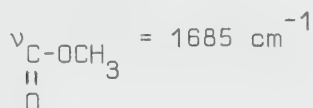
Il est nécessaire de protéger les éluats de l'humidité atmosphérique et de vérifier par infra rouge la présence des bandes d'absorption propre au cyclobutène ($1680-1610\text{ cm}^{-1}$) et d'arrêter la chromatographie dès qu'apparaissent les bandes ($1740-1640\text{ cm}^{-1}$) d'amide ester provenant de l'hydrolyse sur la colonne de l' amino γ pyranne.

Après l'évaporation des solvants, on obtient 1,25 g d'une huile facilement hydrolysable.

Après distillation on isole 1 g de carbométhoxy-1 N,N diéthyl amino-2 méthyl-3 cyclobutène-1 46a $n_D^{24} = 1,5150$ avec un rendement de 12 %.

Caractéristiques physiques

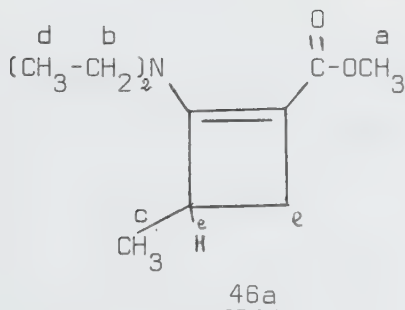
Spectre infra rouge (pur)



Spectre ultra violet (Ether)

$$\lambda_{\text{max}} 295 \quad \epsilon 18\ 000$$

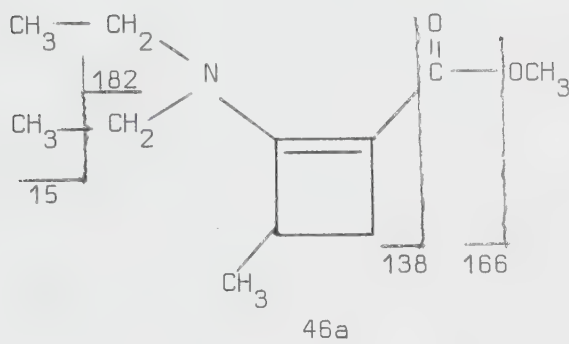
Spectre de résonance magnétique nucléaire (C_6D_6)



δ_{H_a}	3H singulet à	3,60 ppm	
δ_{H_b}	4H quadruplet centré à	3,31 ppm	$J_{bd} = 7\text{ Hz}$
δ_{H_c}	3H doublet centré à	1,09 ppm	$J_{ce} = 6\text{ Hz}$
δ_{H_d}	6H triplet centré à	0,98 ppm	$J_{db} = 7\text{ Hz}$
δ_{H_e}	3H multiplet entre	2 et 3 ppm	

Spectre de masse

m/e	%	ref	m/e	%	ref	m/e	%	ref
197	70	M ⁺	122	65		28	58	
182	100	(46c)	72	30		15	40	
166	53	(46d)	68	50				
138	30	(46d)	29	68				



Synthèse du N,N diéthyl amino-2 diméthyl-3,4 méthoxy-6 γ pyranne 44b par action du N,N diéthyl amino propyne sur le crotonate de méthyle.

On laisse 12 heures sous azote et au reflux du THF 2,2 g (0,02 M) de N,N diéthyl amino propyne et 2,2 g (0,022 M) de crotonate de méthyle. La bande $C\equiv C$ à 2220 cm^{-1} en infra rouge disparaît et on remarque la présence de bandes d'absorption à 1720 cm^{-1} , 1680 cm^{-1} et 1610 cm^{-1} .

Le THF est chassé à l'évaporateur rotatif : on obtient 4 g d'huile. Une première distillation de 3 g de produit brut à la colonne à bande tournante (Nester Faust Micro) bain 107° , reflux 1-2 Eb_{0,01} = 38° , permet d'isoler 1,5 g de N,N diéthyl amino-2 diméthyl-3,4 méthoxy-6 γ pyranne 44b $\rho = 50\%$ $n_D^{25} = 1,4660$.

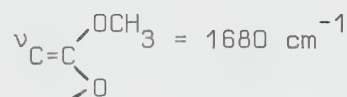
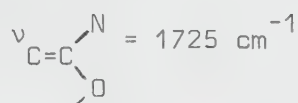
Il reste 1,1 g de résidus qui n'ont pas été distillés et qui correspondent à un mélange d' amino γ pyranne et de N,N diéthyl amino-2 diméthyl-3,4 cyclobutène-1 carboxylate de méthyle. Une redistillation à la bande tournante des 1,5 g de produit précédent permet d' isoler le N,N diéthyl amino-2 diméthyl-3,4 méthoxy-6 γ pyranne 44b pur. $E_{b,0,01} = 37^\circ$ $n_D^{22,8} = 1,4680$ 1 g $\rho = 30 \%$.

Analyse $C_{12}H_{22}O_2N$ M=211,308

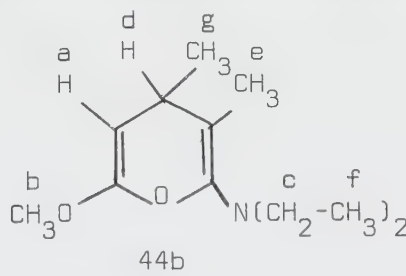
Calc. %	C 68,21	H 10,01	N 6,63
Tr. %	68,17	10,19	6,82

Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge (pur)



Spectre de résonance magnétique nucléaire (C_6D_6)



δ_{H_a}	1H doublet centré à 3,87 ppm	$J_{ad} = 4,5 \text{ Hz}$
δ_{H_b}	3H singulet à 3,50 ppm	
δ_{H_c}	quadruplet centré à 2,94 ppm	$J_{cf} = 8 \text{ Hz}$
δ_{H_d}	massif étalé entre 2,7 et 3,1 ppm	
δ_{H_e}	3H doublet centré à 1,84 ppm	$J_{ed} = 1 \text{ Hz}$
δ_{H_f}	triplet centré à 1,1 ppm	$J_{cf} = 8 \text{ Hz}$
δ_{H_g}	9H doublet centré à 1,19 ppm	$J_{gd} = 7 \text{ Hz}$

Spectre de masse

m/e	%	ref	m/e	%	ref	m/e	%	ref
211	55	M ⁺	152	20		111	57	(46b)
196	68	(46c)	136	47		96	100	(46c)
180	10		122	18		72	25	

Synthèse du N,N diéthyl amino-2 méthoxy-6 diméthyl-3,5 γ pyranne par 44c cycloaddition du méthacrylate de méthyle sur le N,N diéthyl amino propyne.

Dans un dicol et sous azote on additionne lentement à 0° 4 g (0,04 M) de méthacrylate de méthyle dissous dans 2 cc de THF, dans 3,3 g (0,03 M) de N,N diéthyl amino propyne dissous dans 2 cc de THF. On laisse revenir le mélange à température ambiante puis on met au reflux du THF pendant 15 heures. En infra rouge, on n'observe alors plus la bande C≡C à 2220 cm⁻¹ et on remarque la présence de bandes d'absorption à 1730-1680 cm⁻¹.

On chasse le THF et la méthacrylate de méthyle, mis en excès, à l'évaporateur rotatif et on distille avec une colonne à deux séries de pointes. On obtient 4,1 g (67 %) de N,N diéthyl amino-2 diméthyl-3,5 méthoxy-6 γ pyranne non homogène en RMN (présence en faible quantité de N,N diéthyl amino-2 diméthyl-1,3 cyclobutène-2 carboxylate de méthyle) Eb_{0,09} = 40°

Une redistillation à la colonne à bande tournante Nester et Faust de 2 g du produit précédent permet d'isoler 1,5 g (48 %) de N,N diéthyl amino-2 diméthyl-3,5 méthoxy-6 γ pyranne 44c (non homogène en RMN).

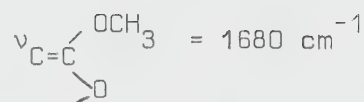
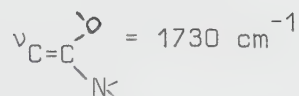
$$Eb_{0,03} = 35,5^{\circ} \quad n_D^{24,8} = 1,4670$$

Analyse C₁₂H₂₁O₂N M=211,308

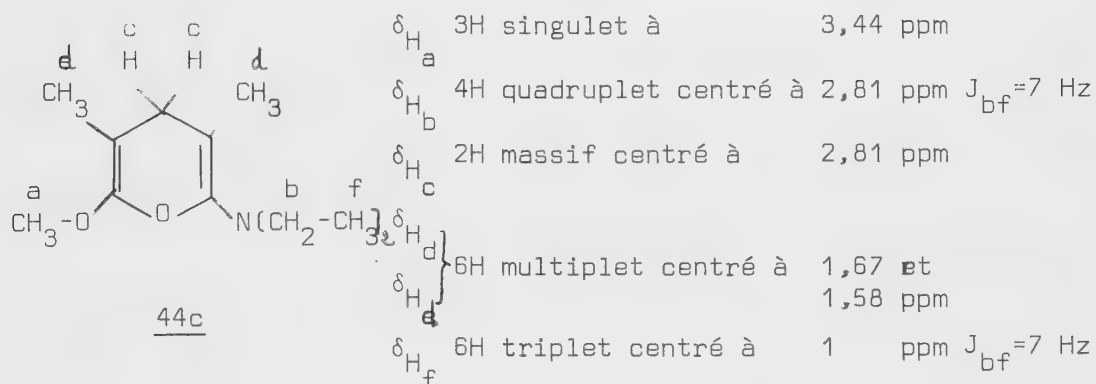
Calc. %	C	68,21	H	10,01	N	6,63
Tr. %		68,03		9,94		6,57

Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge (pur)



Spectre de résonance magnétique nucléaire (C_6D_6)



Spectre de masse

m/e	%	ref	m/e	%	ref	m/e	%	ref
211	30	M^+	152	15		111	65	(46b)
196	15	(46c)	136	33		96	100	(46c)
180	5		122	10		72	20	

Synthèse du N,N diéthyl amino-6 méthyl-5 hexanone-2 47 par hydrogénation du N,N diéthyl amino-2 diméthyl-3,6 γ pyranne 42a.

9,1 g ($5 \cdot 10^{-2}$ M) de N,N diéthyl amino-2 diméthyl-3,6 γ pyranne 42a sont dissous dans 60 cc d'éther sec et hydrogénés à 25° à pression ordinaire en présence de 2 g de palladium sur charbon. On suit la réaction par la lecture du volume d'hydrogène absorbé $t+5'=70\text{cc}$, $t+28'=1240\text{cc}$, $t+40=1400\text{cc}$, $t+72=1700\text{cc}$. L'absorption d'hydrogène s'arrête lorsque 1900 cc sont absorbés 80 % de la théorie.

On filtre le catalyseur et on évapore l'éther. On obtient 9 g de produit incolore (IR 1710).

2 g de liquide sont dissous dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 % et la phase aqueuse est extraite à l'éther.

La phase aqueuse acide est traitée par une solution diluée de soude, et extraite à l'éther. Le N,N diéthyl amino-6 méthyl-5 hexanone-2 47 est isolée après distillation.

$Eb_{11}=98^{\circ}$ Rdt 60 % $n_D^{20} = 1,4400$

Analyse $C_{11}H_{23}NO_2$ M=185

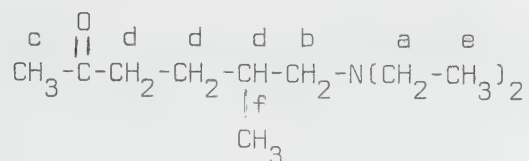
Calc. %	C	71,30	H	12,51	N	7,56
Tr. %		71,41		12,36		7,80

Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge (pur)

ν
C = 1710 cm^{-1}
||
O

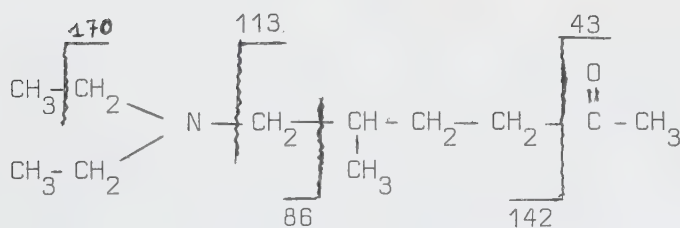
Spectre de résonance magnétique nucléaire



δ_{H_a}	4H quadruplet centré à	2,42 ppm	J=6 Hz
δ_{H_b}	2H doublet centré à	2,38 ppm	J=6 Hz
δ_{H_c}	3H singulet à	2 ppm	
δ_{H_d}	5H multiplet étalé entre	2,2 et 1,1 ppm	
δ_{H_e}	6H triplet centré à	1 ppm	
δ_{H_f}	3H doublet centré à	0,92 ppm	J=6 Hz

Spectre de masse (70 ev)

m/e	%	ref	m/e	%	ref
185	3	M ⁺	87	3	
170	1	(46c)	86	100	(46c)
142	3	(46i)	58	16	
113	1		43	27	(46i)



(5 ev) m/e 185 100 % ; m/e 86 75 %

Hydrogénation du N,N diéthyl amino-2 méthyl-3 méthoxy-6 γ pyranne 44a :
synthèse du N,N diéthyl amino-5 méthyl-4 pentanoate de méthyle 48.

400 mg (0,002 M) de N,N diéthyl amino-2 méthyl-3 méthoxy-6 γ pyranne sont dissous dans 50 cc de THF et hydrogénés sur 40 mg de palladium sur charbon. L'hydrogénation est très rapide (5') et s'arrête au bout de 5' après avoir absorbé 75 cm³ (théorique pour 2 moles 100 cc) et le produit n'absorbe plus d'hydrogène. on obtient après filtration du catalyseur et chasse du solvant 390 mg brut de produit qui présente en infra rouge une bande intense à 1740 cm⁻¹.

On traite alors à l'acide chlorhydrique 10 % et on extrait plusieurs fois. Après traitement à la soude à 20 % de la phase aqueuse acide précédente et extraction à l'éther on obtient 330 mg de N,N diéthyl amino-5 méthyl-4 pentanoate de méthyle 48 (même produit que le produit majoritaire du produit brut) qui distille à Eb₂₁ = 130° (65 %) 260 mg n_D¹⁹ = 1,4438

Analyse C₁₁H₂₃NO₂

M=201,302

Calc. %	C 65,63	H 11,51	N 6,96
Tr. %	65,59	11,46	7,18

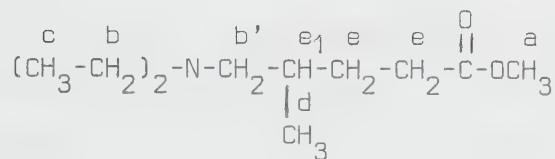
Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge (pur)

$$\begin{array}{c} \nu_{\text{C-O}} = 1740 \text{ cm}^{-1} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

Spectre de résonance magnétique nucléaire

[CDCl₃]

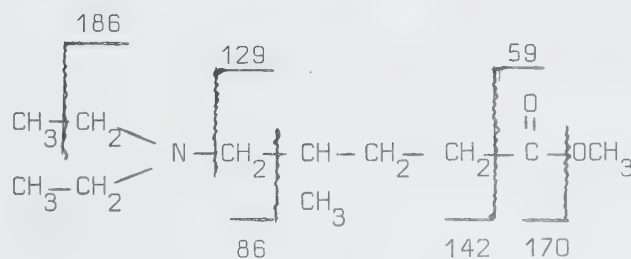


48

δ_{H_a}	3H singulet à	3,65 ppm	
δ_{H_b}	6H } doublet centré à	2,46 ppm	$J_{bc} = 7$ Hz
δ_{H_b}			
δ_{H_c}	triplet centré à	0,98 ppm	$J_{ab} = 7$ Hz
δ_{H_d}	9H } doublet centré à	0,82 ppm	$J_{de1} = 5$ Hz
δ_{H_d}			
δ_{H_e}	5H multiplet entre	1,5 et 2,2 ppm	

Spectre de masse (70 ev)

m/e	%	ref	m/e	%	ref	m/e	%	ref
201	5	M ⁺	142	4	(46d)	86	100	(46c)
186	1	(46c)	129	2		69	3	
170	5	(46d)	87	8		59	4	(46d)
						58	10	



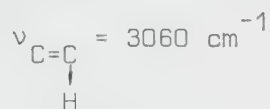
Formation du N,N diéthyl amino-1 propène.

Dans un tricol d'un litre contenant 292 g (4 moles) de diéthyl amine et 150 g de carbonate de potassium (grillé durant un jour), agité vigoureusement et maintenu entre -10° et 0° , on additionne en une heure 116 g (2 moles) d'aldéhyde propionique fraîchement distillé. On laisse revenir à température ambiante la nuit puis on filtre le carbonate et on le lave à l'éther. On chasse ensuite avec un bain à 90° - 100° l'éther et on décompose en deux heures l'aminal formé tout en distillant l'amine. On distille ensuite l'énamine

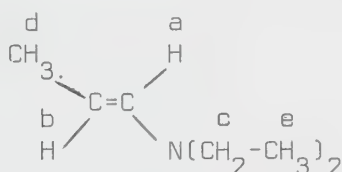
$n_{45}^{20} = 1,45$ $n_D^{20} = 1,45$ 176 g (78 %)

Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge (pur)



Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl₄)



δ_{H_a}	1H 2 quadruplets centrés à	5,6 ppm	$\left\{ \begin{array}{l} J_{ab}=14 \text{ Hz} \\ J_{ad}=2 \text{ Hz} \end{array} \right.$
δ_{H_b}	1H 2 quadruplets centrés à	3,92 ppm	$\left\{ \begin{array}{l} J_{ba}=14 \text{ Hz} \\ J_{bd}=6 \text{ Hz} \end{array} \right.$
δ_{H_c}	4H quadruplet centré à	2,82 ppm	$\left\{ \begin{array}{l} J_{ce}=7 \text{ Hz} \\ J_{cd}=6 \text{ Hz} \end{array} \right.$
δ_{H_d}	3H 2 doublés centrés à	1,55 ppm	$\left\{ \begin{array}{l} J_{bd}=2 \text{ Hz} \\ J_{da}=2 \text{ Hz} \end{array} \right.$
δ_{H_e}	6H triplet centré à	1 ppm	$J_{ec}=7 \text{ Hz}$

Synthèse du N,N diéthyl amino-2 carbométhoxy-1 méthyl-3 cyclobutan_e 49
par cycloaddition du N,N diéthyl amino propène sur l'acrylate de méthyle.

On laisse deux heures à ébullition de l'acétonitrile (20 cc) 6,1 g (0,07 M) d'acrylate de méthyle et 7,8 g (0,07 M) de N,N diéthyl amino propène. On agite ensuite pendant 12 heures supplémentaires puis on chasse l'acétonitrile à l'évaporateur rotatif et on distille l'huile obtenue $Eb_4 = 83^\circ-85^\circ$ 11 g $n_D^{20} = 1,4495$.

Une redistillation donne : $Eb_4 = 83^\circ-85^\circ$ 9 g $n_D^{22,2} = 1,4472$ permet d'isoler l'adduit 49.

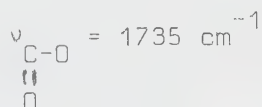
Le cyclobutane obtenu est souillé d'un peu (inférieur à 10 %) d'adduit de Stork.

Analyse $C_{11}H_{21}NO_2$ M - 199,286

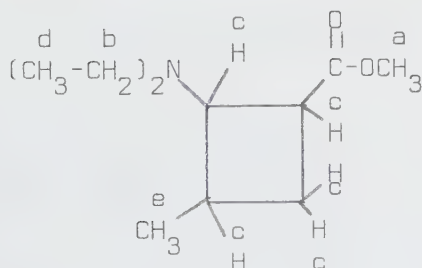
Calc. %	C	66,29	H	10,62	N	7,03
Tr. %		66,31		10,20		6,77

Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge (pur)



Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)



49

δ_{H_a} 3H singulet à	3,59 ppm	
δ_{H_b} 9H } quadruplet à	2,5 ppm	$J_{bd} = 7 \text{ Hz}$
δ_{H_c} 9H } multiplet entre	1,7 et 2,5 ppm	
δ_{H_d} 9H } triplet à	0,90 ppm	$J_{bd} = 7 \text{ Hz}$
δ_{H_e} 9H } doublet à	1,05 ppm	$J_{ec1} = 6 \text{ Hz}$

Le N,N diéthyl amino-2 carbométhoxy-1 méthyl-3 cyclobutane 49 n'absorbe pas d'hydrogène, en le dissolvant dans le THF et en agitant en présence de 10 % en poids de palladium sur charbon ou sur palladium sur carbonate de calcium 12 heures. De plus, le produit soumis à l'hydrogénation a les mêmes spectres RMN, IR que le produit de départ.

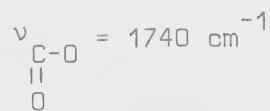
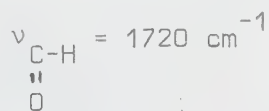
Synthèse du formyl-4 pentanoate de méthyle 50 par hydrolyse du N,N diéthyl amino-2 carbométhoxy-1 méthyl-3 cyclobutane 49.

7 g (0,035 M) de N,N diéthyl amino-2 carbométhoxy-1 méthyl-3 cyclobutane sont agités avec 3cc d'acide chlorhydrique concentré dans 3,5 cc d'eau ; on obtient une solution homogène que l'on chauffe à 100°, 2 heures. Dès le début du chauffage une huile se sépare de la phase aqueuse, le temps imparti étant écoulé, on extrait la phase aqueuse 3 fois à l'éther, on lave la solution étherée à l'eau jusqu'à pH neutre, on décante et on double le volume de celle-ci par addition d'une même quantité de benzène, on chasse enfin les solvants et on distille les 5 g d'huile obtenue.

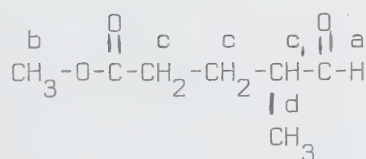
On isole ainsi $Eb_4 = 78^\circ$ 4,5 g (89 %) $n_D^{22,6} = 1,4275$
formyl-4 pentanoate de méthyle 50.

Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge (pur)



Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl₄)



δ_{H_a} 1H doublet centré à 9,58 ppm $J_{ac}=1 \text{ Hz}$

δ_{H_b} 3H singulet à 3,6 ppm

δ_{H_c} 5H multiplets à 1,4 et 2,4 ppm

δ_{H_d} 3H doublet centré à 1,12 ppm $J_{dc1}=6 \text{ Hz}$

Synthèse de la méthyl-4 δ valéro lactone 51 par réduction du formyl-4 pentanoate de méthyle 50 par l'hydroborure de potassium.

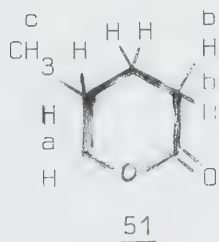
4,2 g (0,029 M) de formyl-4 pentanoate de méthyle 60 sont dissous dans 50 cc de méthanol et on additionne 2 g d'hydroborure de potassium dans 5 cc d'eau, on laisse ensuite agiter 24 heures à 25° puis on chasse le méthanol à chaud à l'évaporateur rotatif puis on ajoute 4 cc d'eau puis de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH franchement acide. On extrait ensuite la phase aqueuse plusieurs fois à l'éther, que l'on lave plusieurs fois avec une solution de bicarbonate de sodium, puis à l'eau. On décante la phase aqueuse puis on double le volume de la phase organique par addition de benzène et on chasse les solvants ; on obtient après distillation du résidu 63 % 2,6 g de méthyl-4 δ valéro lactone 51 $E_b_4 = 90^\circ$ $n_D^{21,4} = 1,4275$

Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge (CCl₄)

$$\nu_{C=O} = 1750 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl₄)



Il présente en particulier

δ_{H_a} 2H multiplet centré à 4,1 ppm

δ_{H_b} 2H multiplet centré à 2,42 ppm

δ_{H_c} 3H doublet centré à 1 ppm $J=6 \text{ Hz}$

Préparation de l'ester méthylique de l'acide bromo-5 méthyl-4 pentanoïque
52 (41).

5 g (0,044 M) de méthyl-4 δ valéro lactone 51, 2,4 cc d'acide bromhydrique à 48 % et 3 cc d'acide sulfurique concentré sont chauffés à 90° pendant 5 heures. On extrait la phase aqueuse brune rougeatre plusieurs fois à l'éther. La phase éthérée est lavée au thiosulfate de sodium jusqu'à disparition de la coloration brune. On additionne du benzène sec à la phase éthérée puis on chasse les solvants. On obtient 6,2 g d'huile qui est un mélange de diméthyl-4,4 butyrolactone 53 (30 %) et de bromo-5 méthyl-4 pentanoïque 52 (70 %) (par dosage RMN).

L'acide 52 est séparé de la butyrolactone par traitement du mélange précédent avec une solution de bicarbonate. On isole ainsi 4,6 g (54 %) d'acide bromo-5 méthyl-4 pentanoïque 52 et 0,7 g (14 %) de diméthyl-4,4 butyrolactone 53.

Acide Bromo-5 méthyl-4 pentanoïque

Caractéristiques physiques

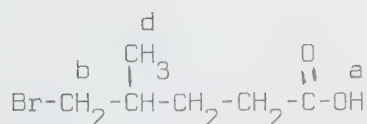
Spectre infra rouge (CCl₄)

$$\nu_{OH} = 3300-2900 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_C = 1710 \text{ cm}^{-1}$$

$$\begin{array}{c} || \\ O \end{array}$$

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃)



52

Il présente en particulier

δ_{H_a} 1H singulet* à 10 ppm

δ_{H_b} 2H doublet centré à 3,37 ppm J=4 Hz

δ_{H_d} 3H doublet centré à 1,02 ppm J=6 Hz

* mobile par dilution

Diméthyl-4,4 butyrolactone 53

Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge, (CCl₄)

$$\begin{array}{c} \lambda_{\text{C}} = 1780 \text{ cm}^{-1} \\ \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$$

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl₄)

δ_{H} (CH₃) singulet à 1,36 ppm

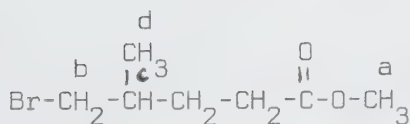
L'estérification de bromo-5 méthyl-4 pentanoïque 52 est réalisé par chauffage de l'acide (740 mg) 22 heures avec 10 cc d'alcool méthylique et 0,1 cc d'acide sulfurique concentré. On chasse ensuite l'alcool, on additionne de l'éther, on extrait la phase étherée au bicarbonate, on décante, puis on double le volume de la phase organique par addition de benzène et on chasse les solvants : on obtient 780 mg 98 % de bromo-5 méthyl-4 pentanoate de méthyle 54.

Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge (CCl₄)

$$\begin{array}{c} \lambda_{\text{C-O}} = 1740 \text{ cm}^{-1} \\ \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$$

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃)



54

Il présente en particulier

δ_{H_a} 3H singulet à 3,65 ppm

δ_{H_b} 2H doublet centré à 3,38 ppm $J_{bc}=5$ Hz

δ_{H_d} 3H doublet centré à 1,01 ppm $J_{dc}=6$ Hz

Synthèse de l'iodo-5 méthyl-4 pentanoate de méthyle 55 par action de l'iodure de sodium sur le bromo-5 méthyl-4 pentanoate de méthyle 54.

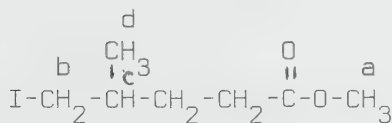
780 mg (0,00373 M) des bromo ester 54 sont solubilisés dans 5 cc d'acétone avec 1 g (0,006 M) d'iodure de sodium ; des cristaux précipitent assez rapidement ; on laisse le mélange à ébullition de l'acétone avec une bonne agitation 8 heures après quoi on chasse l'acétone et on extrait le résidu à l'éther. La phase éthérée est lavée avec une solution de thiosulfate de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium. On évapore l'éther et on isole 860 mg (90 %) d'iodo-5 méthyl-4 pentanoate de méthyle 55.

Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge (pur)

$$\begin{array}{c} \nu \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} = 1740 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃)



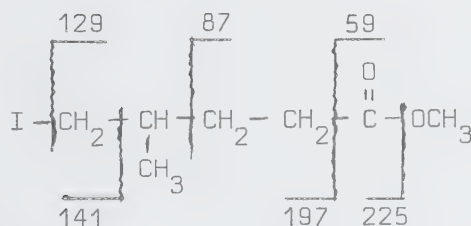
55

Il présente en particulier

- δ_{H_a} 3H singulet à 3,65 ppm
- δ_{H_b} 2H doublet centré à 3,21 ppm $J_{bc}=4$ Hz
- δ_{H_d} 3H doublet centré à 1,01 ppm $J_{dc}=6$ Hz

Spectre de masse (70 ev)

m/e	%	ref	m/e	%	ref	m/e	%	ref
256	2	M ⁺	141	3	(46f)	87	15	
225	7	(46d)	129	58	(46e)	69	100	(47)
197	4	(46d)	97	45	(46d)	55	42	C ₃ H ₇ ⁺
						41	61	(47)
						27	15	



M/e 141 (CH₂I)⁺

Synthèse du N,N diéthyl amino-5 méthyl-4 pentanoate de méthyle 48 par action de la diéthylamine sur l'iodo-5 méthyl-4 pentanoate de méthyle 55.

On chauffe à 60° trois heures : 860 mg (0,0336 M) d'iodo-5 méthyl-4 pentanoate de méthyle 55 et 900 mg de diéthyl amine dans 5 cc de benzène. Un précipité d'iodhydrate de diéthyl amine se forme.

On acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré et on extrait à l'éther 500 mg (70 %) d'ester 55 de départ n'ayant pas réagi. On traite à la lessive de soude la phase aqueuse acide jusqu'à pH franchement basique. On extrait plusieurs fois à l'éther la phase basique que l'on a saturée avec du chlorure de sodium.

On additionne du benzène, on chasse les solvants à l'évaporateur rotatif. On obtient 170 mg avec un rendement de 25 % le N,N diéthyl amino-5 méthyl-4 pentanoate de méthyle 48 par rapport à l'ester 55 mis en réaction.

Les spectres infra rouge, de résonance magnétique nucléaire et la spectrographie de masse (place et hauteur relative des pics) du N,N diéthyl amino-5 méthyl-4 pentanoate de méthyle 58 obtenu par les deux voies différentes (hydrogénation du N,N diéthyl amino-2 méthyl-3 méthoxy-6 γ pyranne 44a et synthèse à partir de l'iodo ester 55) sont identiques.

Synthèse du pentène-4 méthyl-5 olide-5 et du méthyl-2 oxo-5 N,N diéthyl hexanamide 56 par hydrolyse du N,N diéthyl amino-2 diméthyl-3,6 γ pyranne 42a.

10 g de γ pyranne sont hydrolysés en une demi-heure à 25° par 2 g d'acide chlorhydrique concentré dans 5 cc d'eau ; il y a échauffement.

On suit la réaction en chromatographie gazeuse (A 90 P aérogaph sur colonne SF 96 20 % t=130° sous hélium débit 40 cc minute).

Deux pics apparaissent simultanément, alors que disparaît le pic attribuable à l' amino γ pyranne.

On extrait à l'éther, on lave avec 1 cc de solution de carbonate de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium et on chasse l'éther. On obtient 8 g de produit brut que l'on distille.

1) Eb₁₂ = 77° 2,5 g pentène-4 méthyl-5 olide-5 avec un rendement de 55 %/

2) Eb_{0,07} = 85° 2 g d'amide cétonique avec un rendement de 27 %

Chaque fraction 1 et 2 est redistillée ; on obtient :

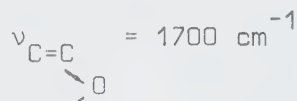
1) Pentène-4 méthyl-5 olide-5 : Eb₁₂ = 77° n_D²⁰ = 1,4587

Analyse	C ₇ H ₁₀ O ₂	M = 126,150
Calc. %	C 66,64 H 7,99	
Tr. %	66,61 8,16	

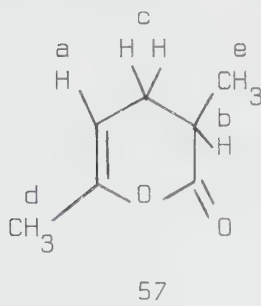
Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge (pur)

$$\nu_{C=O} = 1760 \text{ cm}^{-1}$$



Spectre de résonance magnétique nucléaire



δ_{H_a}	1H multiplet centré à 4,98 ppm	
δ_{H_b}	1H multiplet centré à 2,5 ppm	
δ_{H_c}	2H multiplet centré à 2,2 ppm	
δ_{H_d}	3H pics à 1,85 ppm	
δ_{H_e}	3H doublet centré à 1,2 ppm	$J_{eb}=6$ Hz

2) Méthyl-2 oxo-5 N,N diéthyl hexanamide 56.

$$E_{b_{0,07}} = 85^{\circ}$$

Analyse $C_{11}H_{23}O_2N$

M = 201,32

Calc. %	C	65,63	H	11,51	N	6,96
Tr. %		65,42		11,07		7,11

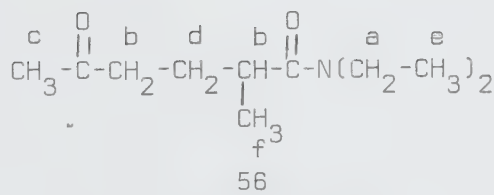
Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge

$$\nu_C = 1720 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{C-N} = 1640 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de résonance magnétique nucléaire



δ_{H_a}	4H quadruplet centré à 3,39 ppm	$J_{ae}=7$ Hz
δ_{H_b}	3H multiplet centré à 2,50 ppm	
δ_{H_c}	3H singulet à 2,11 ppm	
δ_{H_d}	2H multiplet centré à 1,78 ppm	
δ_{H_e}	triplet centré à 1,18 ppm	$J_{ae}=7$ Hz
δ_{H_f}	9H doublet centré à 1,08 ppm	$J_{eb}=7$ Hz

Synthèse de l'acide méthyl-2 oxo-5 hexanoïque 58. Ouverture à la soude du pentène-4 méthyl-5 olide-5 57.

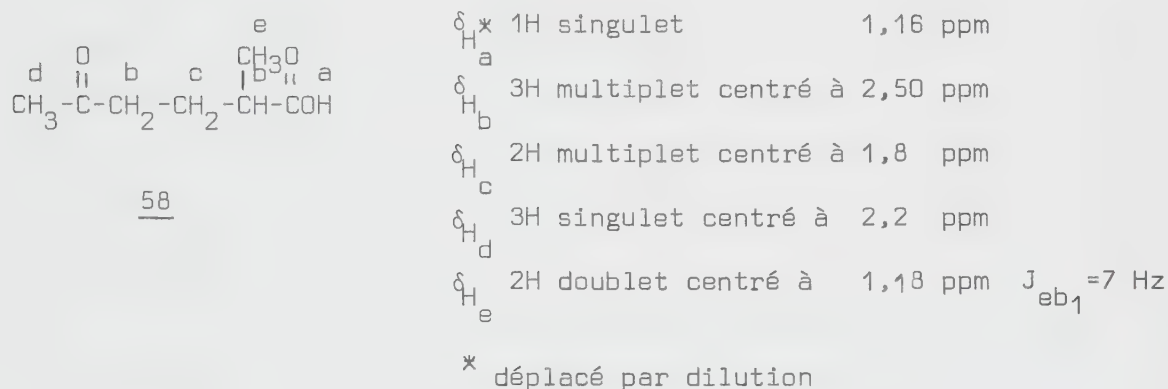
2 g de lactone d'énol sont agités 10 minutes avec une solution concentrée de soude dans l'eau. Après acidification et extraction du produit organique, la solution étherée est séchée sur sulfate de magnésium. On chasse l'éther et distille 1,9 g de céto-acide $E_{b,08} = 90^{\circ}-93^{\circ}$

Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge (pur)

$$\nu_{OH} = 3500-3000 \text{ cm}^{-1} \quad \nu_{C=O} = 1710 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de résonance magnétique nucléaire



5 gouttes d'acide méthyl-2 oxo-5 hexanoïque 58 sont dissous dans 1 cc d'éthanol et on ajoute 6 cc de réactif de Brady. On isole la dinitro-2,4 phényl hydrazone F (éthanol) = 131° . Le point de fusion d'un échantillon de dinitro-2,4 phényl hydrazone de l'acide méthyl-2 oxo-5 hexanoïque préparé par une autre voie est de $F=131^{\circ}$ et le point de fusion mélangé des 2 dinitro-2,4 phényl hydrazones des acides d'origine différente est identique $F=131^{\circ}$.

La dinitro-2,4 phényl hydrazone précédente est soluble dans une solution de soude et régénérée en milieu acide.

Analyse de la dinitro-2,4 phénylhydrazone de l'acide méthyl-2 oxo-5 hexanoïque.

Analyse $C_{13}H_{16}N_4O_6$ $M = 324,290$

Calc. %	C	48,15	H	5,28	N	17,27
Tr. %		48,24		5,27		17,42

Synthèse de l'acide méthyl-2 oxo-5 hexanoïque 58.

Dans un tricol de un litre, on dissout dans 300 cc d'alcool éthylique absolu 18,4 g (0,8 M) de sodium.

Lorsque l'éthylate est fait, on additionne en un goutte à goutte rapide 105 g (0,8) d'acéto-acétate d'éthyle ; il y a échauffement.

On laisse agiter deux heures et on ajoute 69 g (0,8 M) d' α méthyl acrylate de méthyle ; aucun échauffement n'est observé. Au bout de 48 heures d'agitation la solution est épaisse, on additionne 60 cc d'acide acétique glacial, on chasse 300 cc d'alcool à l'aide d'un léger vide et on extrait le résidu plusieurs fois à l'éther (600 cc) ; on chasse les solvants et on obtient après distillation : $Eb_{0,05} = 100^\circ$ 40 g d'hexanone-2 dicarboxylate -3,5 diéthylique.

L'hydrolyse du diester précédent est conduite à 100° par chauffage avec 50 cc d'acide chlorhydrique concentré et 80 cc d'eau pendant 3 heures.

On neutralise en partie l'acide chlorhydrique avec une solution de soude (pH acide) puis on extrait la phase aqueuse à l'éther, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on chasse l'éther et on distille l'huile obtenue : $Eb_{0,08} = 85^\circ-105^\circ$.

Après une redistillation, on récupère 10 g de méthyl-2 oxo-5 hexanoïque 58 $Eb_{0,08} = 90^\circ-93^\circ$ avec un rendement de 50 %.

Analyse $C_7H_{12}O_3$

M = 144,16

Calc. %	C	58,33	H	8,33
---------	---	-------	---	------

Tr. %		58,03		8,48
-------	--	-------	--	------

Dinitro-2,4 phényl hydrazone du méthyl-2 oxo-5 hexanoïque F (éthanol) = 131°.

Les spectres infra rouge et de résonance magnétique nucléaire du méthyl-2 oxo-5 hexanoïque sont identiques à ceux donnés à la page 104

Synthèse du N,N diéthyl carboxamido-4 pentanoate de méthyle 60 par hydrolyse acide du N,N diéthyl amino-2 méthyl-3 méthoxy-6 γ pyranne 44a.

600 mg de N,N diéthyl amino-2 méthyl-3 méthoxy-6 γ pyranne 44a sont agités 15 minutes avec 2 cc d'acide chlorhydrique à 10 %. La réaction est exothermique et on obtient une solution homogène qui est extraite quatre fois à l'éther. La phase étherée est lavée au bicarbonate de sodium. On décante puis on double le volume de la phase organique par addition de benzène.

On évapore alors les solvants et isole après distillation 600 mg (80 %) d'amide-ester 60.

$$Eb_{0,1} = 80 \quad n_D^{23} = 1,42523$$

de la phase aqueuse basique on extrait après acidification du N,N diéthyl carbamido-4 pentanoïque 60 F=80 % (Rdt=7 %).

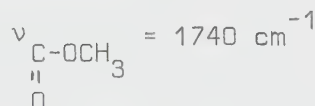
Analyse $C_{11}H_{21}O_3N$

M=215,286

Calc. %	C	61,37	H	9,83	N	6,51
Tr. %		61,30		10,27		6,74

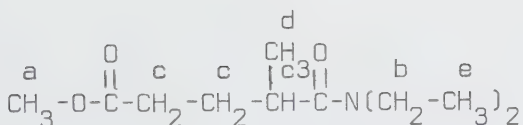
Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge (pur)



Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃)

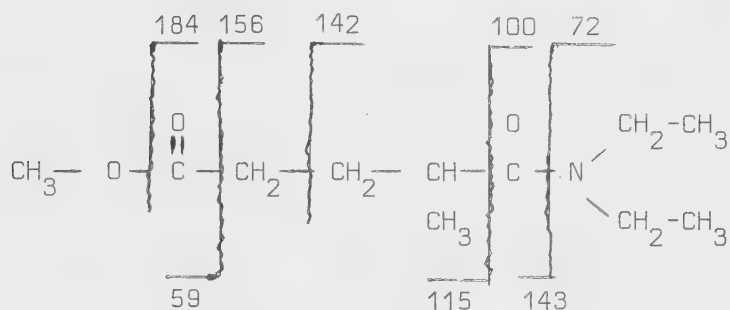
	δ_{H_a}	3H singulet à	3,67 ppm	
	δ_{H_b}	4H quadruplet centré à	3,40 ppm	$J_{be} = 7 \text{ Hz}$
	δ_{H_c}	5H multiplet étalé entre	1,5 et 1,3 ppm	
	δ_{H_d}	doublet centré à	1,14 ppm	
	δ_{H_e}	9H 2 triplets centrés à	1,12 et 1,25 ppm	$J_{bc} = 7 \text{ Hz}$



60

Spectre de masse (70 ev)

m/e	%	ref	m/e	%	ref	m/e	%	ref
215	25	M ⁺	129	32	(46h)	58	60	(46g)
184	30	(46d)	<u>115</u>	60	(46g)	55	75	
156	15	(46d)	73	60		44	45	
143	55	(46d')	72	100	(46g)	41	25	
142	100	(46g)	59	30	(46d)	29	80	
						28	40	



60



m/e=143 m/e 215 par perte de méthanol (46d')

Synthèse de l'acide N,N diéthyl carboxamido-4 pentanoïque 60' par saponi-
fication du N,N diéthyl carbamido-4 pentanoate de méthyle 60.

2 g d'ester amide sont dissous dans 23 cc d'une solution de potasse à 30 % dans le méthanol, eau et portés 10 heures à ébullition du méthanol. On évapore ce dernier et on a acidifié. Après traitement habituel, on isole 1,8 g d'acide amide brut qu'on recristallise une fois dans l'acétate d'éthyle et qui fond à 79,5°-80,5° 1,63 g 88 %.

Une deuxième recristallisation dans le même solvant de 400 mg de l'acide amide précédent permet d'isoler 300 mg F=80,5° de N,N diéthyl carbamido-4 pentanoïque 60'.

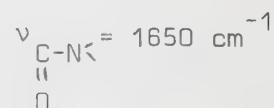
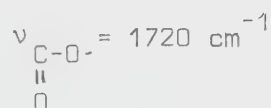
Analyse $C_{10}H_{19}NO_3$ M=211,270

Calc. %	C	59,67	H	9,51	N	6,96
Tr. %		59,70		9,80		6,87

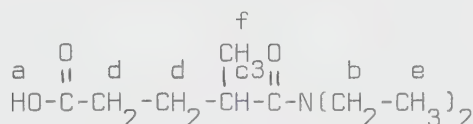
Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge (pur)

$$\nu_{OH} = 3500-2900 \text{ cm}^{-1}$$



Spectre de résonance magnétique nucléaire ($CDCl_3$)



60'

δ_{H_a}	1H singulet à	11,4 ppm	
δ_{H_b}	4H quadruplet centré à	3,39 ppm	$J_{be}=7 \text{ Hz}$
δ_{H_c}	1H quadruplet centré à	2,80 ppm	$J_{cf}=7 \text{ Hz}$
δ_{H_d}	4H massif étalé entre	1,5 et 2,5 ppm	
δ_{H_e}	2 triplets centrés à	1,12 et 1,25 ppm	$J_{bc}=7 \text{ Hz}$
δ_{H_f}	9H doublet centré à	1,12 ppm	$J_{cf}=7 \text{ Hz}$

* déplacé par dilution

Synthèse de l' α méthyle glutarate de diméthyle 61 par hydrolyse du N,N diéthyl amino-2 méthyl-3 méthoxy-6 γ pyranne 44a en présence d'alcool méthylique.

On dissous 1,5 g (0,078 M) de γ pyranne 44a dans 10 cc de méthanol distillé sur sodium ; il y a un léger échauffement. On laisse agiter une heure en présence d'une quantité catalytique d'acide para toluène sulfonique, puis après avoir ajouté 1,6 (0,094 M) d'acide para toluène sulfonique on maintient l'ébullition une heure de plus.

En infra rouge la bande d'absorption à 1680 cm^{-1} diminue d'intensité. On hydrolyse ensuite avec 40 gouttes d'acide chlorhydrique 10 N puis 0,5 cc d'eau. On chasse le méthanol et on extrait le résidu à l'éther. On lave la phase organique avec 1 cc d'eau saturée en chlorure de sodium, on décante et on double le volume de la solution étherée par addition d'un même volume de benzène.

On obtient après avoir évaporé les solvants 900 mg d'une huile qu'on distille :

$$Eb_{0,05} = 36^\circ \quad 550\text{ mg} \quad = 46\% \quad n_D^{21,2} = 1,4260 \quad (42)$$

de diester méthylique de l'acide méthyl glutarique 61.

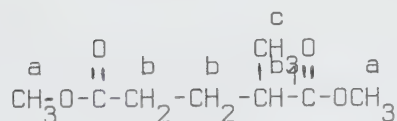
Les 300 mg $Eb_{0,05} = 36^\circ-60^\circ$ sont constitués d'un mélange du diester précédent et de N,N diéthyl carboxamido-4 pentanoate de méthyle 60.

Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge (pur)

$$\begin{array}{c} \nu_{C-O} = 1740\text{ cm}^{-1} \\ \parallel \\ O \end{array}$$

Spectre de résonance magnétique nucléaire ($CDCl_3$)

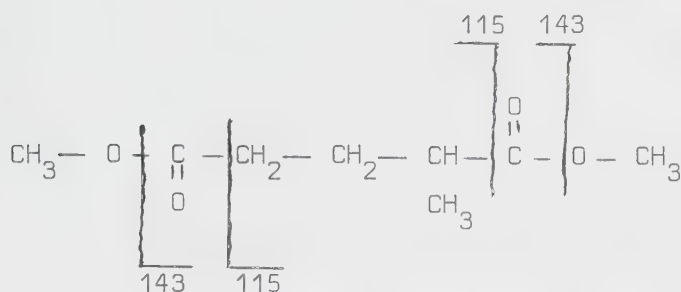


61

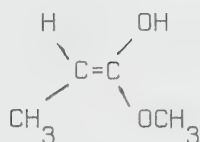
δ_{H_a} 6H singulet à 3,66 ppm
 δ_{H_b} 5H massif étalé entre 2,5 et 3 ppm
 δ_{H_c} 3H doublet centré à 1,09 ppm $J_{b_1c} = 6\text{ Hz}$

Spectre de masse (70 ev)

m/e	%	ref	m/e	%	ref	m/e	%	ref
174	M ⁺ 0,00	(48)	114	100		74	3	48
143	65	(46d)	99	30		73	54	
142	30	(46d')	88	36	(46h)	59	58	(46d)
115	54	(46d)	83	36		55	82	



61



m/e=88 (46h) ; m/e 142 → m/e 83+m/e 59 (CH₃-C≡O⁺)

Synthèse de l'acide α méthyl glutarique 62 par hydrolyse de l'α méthyl glutarate de diméthyle 61.

200 mg (0,0011 M) de diester de l'acide α méthyl glutarique sont agités, à 100° dans 3 cc d'acide chlorhydrique à 20 %, pendant vingt heures. Après extraction de la solution aqueuse, puis on évapore les solvants.

On traite le résidu avec un mélange benzène-éther. 100 mg de cristaux de diacide α méthyl glutarique 62 précipitent F=74°-75° = 60 %. Une recristallisation permet d'isoler 60 mg 50 % d'acide α méthyl glutarique

62 F=76,5°-77° qui a été comparé à un acide ^{α méthyl.} glutarique préparé par une voie différente (F=77-77,5°) et le point de fusion mélangé est F=76°-77°.

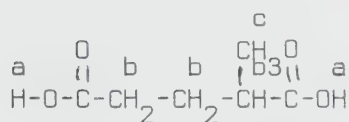
Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge (CCl₄)

$$\nu_{OH} = 3500-2900 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{\begin{array}{c} \text{C-O} \\ || \\ \text{O} \end{array}} = 1718 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃)



62

δ_{H_a} 2H singulet* à 11,3 ppm

δ_{H_b} 5H 2 massifs centrés à 1,9 et 2,5 ppm

δ_{H_c} 3H doublet centré à 1,24 ppm $J_{cb}=6 \text{ Hz}$

* mobile par dilution

Synthèse de l'acide α méthyl glutarique 62.

Dans un tricol de 250 cc on dissout 11 g (0,16 M) d'éthylate de sodium dans 60 cc d'alcool éthylique. Après dissolution complète on additionne en un goutte à goutte rapide 26 g (0,16 M) de malonate diéthylique et on agite le tout une heure. On additionne ensuite 16 g (0,16 M) de l'α méthyl acrylate de méthyle et on n'observe aucun échauffement. Au bout de 36 heures la solution a épaissie, on la traite avec 10 cc d'acide acétique glacial puis on chasse l'alcool à l'évaporateur rotatif.

On extrait le résidu plusieurs fois à l'éther, on filtre la phase organique, on chasse à l'évaporateur rotatif les solvants, puis on distille l'huile brune. On isole 13 g de carbéthoxy-4 méthyl-2 glutarate de diéthyle $Eb_{0,05} = 103-105^\circ$.

10 g de triester sont chauffés à 100° avec 15 cc d'acide chlorhydrique concentré et 45 cc d'eau, 15 heures après quoi, on neutralise en partie l'acide chlorhydrique tout en restant à un pH acide, et on extrait la phase aqueuse alternativement à l'éther et au benzène. On chasse les solvants de la phase organique : on obtient 5,5 g d'huile que l'on solubilise dans le benzène. L'addition de quelques gouttes d'éther permet d'obtenir 2,25 g de cristaux blancs d'acide α méthyl glutarique 62 F=75-77° qu'on recristallise dans le benzène et qui fondent à F=77-77,5° (BÜchi).

On distille les 2,5 g restant après avoir chassé les solvants des filtrats de cristallisations on obtient 2 g de liquide Eb_{0,03}=110-112° qui cristallise dans le récepteur.

Analyse de l'acide α méthyl glutarique F=77°-77,5° 62 C₆H₁₀O₄ M=146

Calc. % C 49,30 H 6,90

Tr. % 49,31 6,97

CK ¹INGold - J. Chem. Soc. p. 393 (1925) donne F=75-76° pour le point de fusion de l'acide méthyl glutarique (43).

Les spectres infra rouge et de résonance magnétique nucléaire de l'acide α méthyl glutarique préparé selon cette voie et selon celle de la page 111 sont identiques.

Hydrolyse acide du carbométhoxy-1 N,N diéthyl amino-2 méthyl-3 cyclobutène 46a. Synthèse du carbométhoxy-1 méthyl-3 cyclobutanone-2 63.

450 mg (0,0023 M) de carbométhoxy-1 N,N diéthyl amino-2 méthyl-3 cyclobutène-1 46a sont dissous dans 1,5 cc d'acide chlorhydrique à 10 %. Il y a échauffement, on laisse agiter 10 minutes à température ambiante puis on extrait plusieurs fois à l'éther ; on lave avec une solution saturée de chlorure de sodium puis on décante la phase organique que l'on sèche sur sulfate de magnésium. On isole 300 mg 90 % de mélange de 50 % de carbométhoxy-1 méthyl-3 cyclobutanone-2 63 et 50 % du mono-méthyl ester-1 de l'acide méthyl-4 glutarique 66.

Un spectre RMN indique la présence des pics caractéristiques du composé 63 obtenu par ailleurs pur (voir ci-dessous) et en infra rouge on remarque des bandes d'absorption intenses (1790 cm^{-1} 1750 cm^{-1}).

Hydrolyse du mélange de N,N diéthyl amino-2 méthyl-3 méthoxy-6 γ pyranne 44a et du carbométhoxy-1 N,N diéthyl amino-2 méthyl-3 cyclobutène-1 46a
Synthèse du carbométhoxy-1 méthyl-3 cyclobutanone-2 63 et du N,N diéthyl carbamido-4 pentanoate de méthyle 60.

12 g (0,61 M) du mélange 44a, 46a (contenant 15 % de cyclobutène 46a) dans 30 cc d'éther sont agités 10 minutes en maintenant la température à 15° avec 40 cc d'acide chlorhydrique à 10 %.

On extrait très rapidement 3 fois à l'éther et 2 fois au benzène la phase aqueuse et on lave jusqu'à pH neutre la phase organique.

On décante puis sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et on chasse les solvants. On obtient 10,7 g de produit qui en chromatographie vapeur présente 2 pics majoritaires.

On distille les 10,7 g, on obtient :

- 1) $Eb_{15} = 90^\circ - 110^\circ$ palier à 106° 1,6 g 14 % de cyclobutanone 63.
- 2) $Eb_{0,1} = 70-79^\circ$ palier 79° 8,2 g 58 % d'amide ester 60.

La fraction 2 est redistillée. On isole :

$Eb_{0,1} = 80^\circ$ 6,8 g $Rdt = 53\%$

de N,N diéthyl carbamido-4 pentanoate de méthyle 60 dont l'hydrolyse à la potasse alcoolique permet d'obtenir quantitativement de N,N diéthyl carbamido-4 pentanoïque $F = 80^\circ$ (Point de fusion mélangé = 80° avec l'acide amide obtenu précédemment par hydrolyse du γ pyranne 44a pur. Voir les spectre IR, RMN et de masse dans l'hydrolyse du N,N diéthyl amino-2 méthyl-3 méthoxy-6 γ pyranne, page 107

La fraction 1. est redistillée à la colonne à bande tournante Nester et Fayst. On obtient 700 mg de carbométhoxy-4 méthyl-3 cyclobutanone-1 pure 63 rendement 8 % $E_{b_{0,05}} = 26^\circ$ $n_D^{24,8} = 1,4420$ (légère coloration en violacé d'une solution de chlorure ferrique).

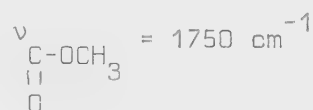
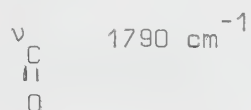
Analyse $C_7H_{10}O_3$ $M = 142,150$

Calc. % C 59,15 H 7,09

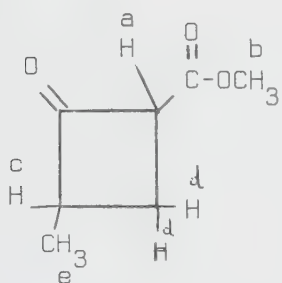
Tr. % 59,09 7,15

Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge (par)



Spectre de résonance magnétique nucléaire $(CDCl_3)$



63

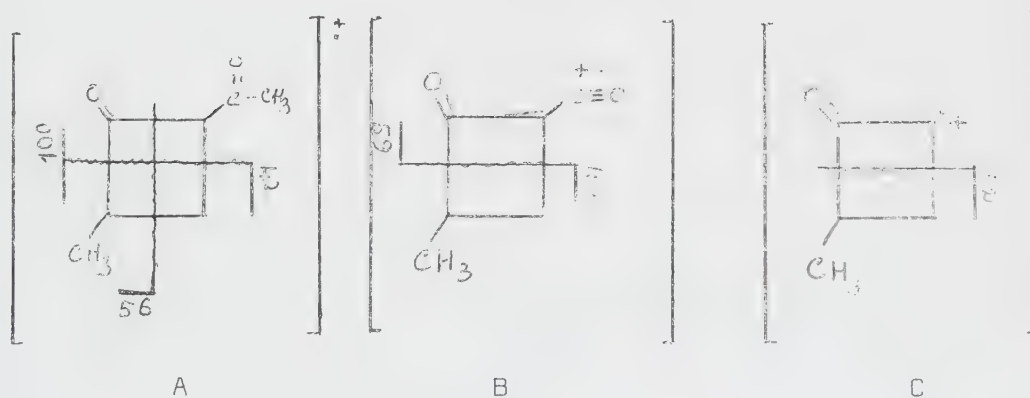
δ_{H_a} 1H multiplet centré à	4,2 ppm
δ_{H_b} 3H singulet à	3,75 ppm
δ_{H_c} 1H multiplet centré à	3,5 ppm
δ_{H_d} 2H massif étalé entre	1,6 et 3 ppm
δ_{H_e} 3H doublets centrés à	1,22 et 1,23 ppm
	$J_{ec} = 7 \text{ Hz}$

La présence de deux méthyles en doublet indique la présence des deux isomères (50 %-50 %) de cyclobutanone ester 63.

Spectre de masse (70 ev)

m/e	%	ref	m/e	%	ref	m/e	%	ref
142	0,3	M ⁺	69	40	(49)B	41	17	
114	33	(46i)	59	22	(46d)A	39	28	
111	10	(46d)A	56	100	(49)A	28	32	(46i)
100	8	(49)A	55	95	(46i)C	27	82	
99	10		43	10		26	65	
83	20	(46i)B	42	30	(49) _A ^B _C	15	45	

Schéma des modes de fission proposés



Les lettres majuscules indiquent sur quels ions se fait le mode de fission proposé.

Synthèse du N,N diéthyl carboxamido-4 méthyl-2 pentanoate de méthyle 60c
par hydrolyse acide du N,N diéthyl amino-2 diméthyl-3,5 méthoxy-6 γ pyranne
44c (contenant < 10 % de 45c).

1,8 (0,085 M) de N,N diéthyl amino-2 diméthyl-3,5 méthoxy-6 γ pyranne
 44c sont agités 15 minutes avec 5,5 cc d'acide chlorhydrique à 10 % ; la réac-
 tion est exothermique et on obtient une solution homogène qui est extraite quatre
 fois à l'éther puis au benzène. Un spectre infra rouge indique la présence d'un
 petit peu de cyclobutanone ester correspondant à l'hydrolyse de 45c présent en
 petite quantité au près de 44c. On obtient après extraction au bicarbonate de
 la phase organique, décantation, addition de benzène et chasse azeotropique
 de l'eau par le benzène. Après distillation on isole : 1,2 g de N,N diéthyl
 carboxamido-4 méthyl-2 pentanoate de méthyle 60c.

$$Eb_{0,03} = 76^{\circ} \quad n_D^{23} = 1,4516$$

Analyse $C_{12}H_{23}O_3N$ M=229,312

Calc. %	C	62,85	H	10,10	N	6,11
Tr. %		62,34		10,20		6,20

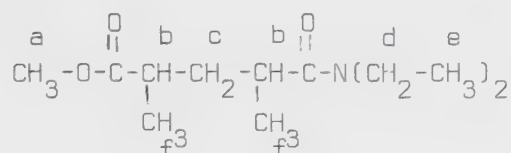
Caractéristiques physiques

Spectre infra rouge (pur)

$$\begin{array}{c} \nu \\ \text{C-O} \\ \text{||} \\ \text{O} \end{array} = 1740 \text{ cm}^{-1}$$

$$\begin{array}{c} \nu \\ \text{C-N} \\ \text{||} \\ \text{O} \end{array} = 1640 \text{ cm}^{-1}$$

Spectre de résonance magnétique nucléaire.. (CDCl₃)



60c

δ_{H_a}	3H singulet à	3,66 ppm
δ_{H_b}	4H multiplets centrés à	1,5 et 3 ppm
δ_{H_c}		
δ_{H_d}	4H 2 quadruplets à	3,18 ppm
δ_{H_e}	2 triplets centrés à	1,2 ppm
δ_{H_f}	12 H plusieurs doublés* vers	1,2 ppm

* indique la présence de deux diastéréoisomères

CHAPITRE IV

- A) Cycloaddition du N,N diéthyl amino propyne sur les cyclénones (cyclopenténone : carvone)*.
- B) Contrôle stéréochimique de l'hydrolyse du N,N diéthyl amino-7 méthyl-6 bicyclo (3,2,0) heptène-6 one-2.
Etude du mécanisme de cette hydrolyse.

* Une partie du travail décrit dans ce chapitre a fait l'objet d'une note préliminaire parue au Tetrahedron Letters p. 1431 (1969).

CHAPITRE IV - 1

A - Introduction.

Nous avons observé que l'attaque des ynamines se porte exclusivement sur la double liaison carbone-carbone des cétones α,β -éthyléniques acycliques et qu'elle conduit par hétérocyclisation aux amino γ pyranes 42.

Lorsque l'on s'adresse aux cyclénones telles que la cyclopenténone ou la carvone, l'attaque de l'ynamine se porte également sur la double liaison carbone-carbone de la cétone mais dans ce cas, la formation du γ pyranne est énergétiquement défavorisée par la présence d'une double liaison en tête de pont, et nous isolons alors des dérivés amino-cyclobuténiques par carbocyclisation.

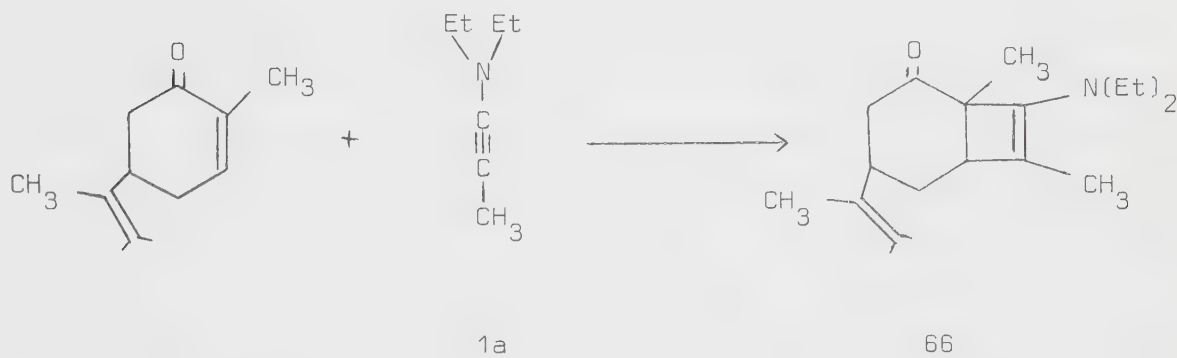
B - Résultats.

La cycloaddition du N,N-diéthylamino propyne 1a sur la cyclopenténone est conduite en trois heures à ébullition de l'acétonitrile et on isole par distillation 61% de la N,N diéthyl amino-7 méthyl-6 bicyclo (3.2.0) heptène-6 one-2 65.



Lorsqu'on s'adresse à la carvone, la réaction est ralentie par effet stérique du méthyle porté par le carbone C₂, siège de la carbocyclisation.

On isole, après 24 heures de reflux dans l'acétonitrile, la N,N diéthylamino-8 diméthyl-1,7 isopropényl-4 bicyclo (4.2.0) octène-7 one-2 66, avec un rendement de 50%.



C - Détermination des structures de l'amino bicyclo hepténone 65 et de l'ami- no bicyclo octénone 66.

Les structures que nous attribuons à l'amino bicyclo hépténone 65 et l'amino bicyclo octénone 66 ont été confirmées par leurs caractéristiques spectrales et pour l'amino bicyclo hepténone 65 par sa réactivité chimique.

1) Caractéristiques spectrales.

Les positions des bandes d'absorption en infra rouge dûes aux carbonyles des amino bicyclénones 65 ($\nu_{C=O}$ 1728cm⁻¹) et 66 ($\nu_{C=O}$ 1690cm⁻¹),

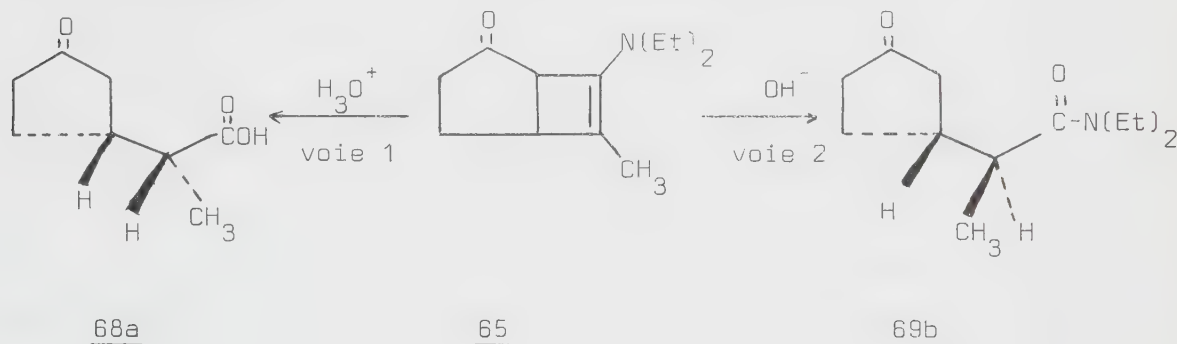
anormalement basses, sont en accord avec celles observées dans le cas d'amino-bicyclo (3.2.0) hepténone et de bicyclo (4.2.0) octénone d'enchainement similaire (50,51,52).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (Varian A 60 (60 MHz) ; COCl₃ ; référence TMS) de ces dérivés sont compatibles avec les structures proposées. On trouve, en particulier dans le spectre de la bicyclo hepténone 65 un pic à 1,7 ppm, attribuable aux protons du méthyl vinylique. Dans le cas de la bicyclo octénone 66, les pics correspondants aux protons des deux méthyl vinyliques sont à 1,7 et 1,65 ppm, tandis que le méthyl angulaire se présente en un singulet à 1,25ppm.

2) Réactivité chimique de la N,N diéthyl amino-4 méthyl-6 bicyclo (3,2,0) heptène-6 one-9 65.

Les positions relatives des fonctions énamine et cétone sont confirmées par hydrolyse de l'amino bicyclohepténone 65. Conduite en présence d'un excès d'acide chlorhydrique à 10%, elle engendre (voie 1) l'acide (oxo-3 cyclopentyl)-2 propanoïque 68a (Rdt=60%), qui conduit au N,N diéthyl amide 69a (DN-2,4 pH F=154°) exempt de son diastéréoisomère; tandis qu'en milieu basique, elle donne lieu à l'oxo-3 cyclopentyl)-2 N,N diéthyl propanamide 69b (Rdt=60%) (voie 2) également exempt de son diastéréoisomère.

(Il est à noter que si la fonction énamine se trouvait en position 6 cette hydrolyse aurait conduit à une bicyclo (3,2,0) heptane dione-2,6).



Comme on pouvait s'y attendre, la réaction de Michael entre la cyclopenténone et le méthyl malonate de diéthyle conduit à un mélange équimoléculaire des céto amides 69 diastéréoisomères.

L'attribution des structures des céto acides 68 diastéréoisomères et l'étude du contrôle stéréochimique de l'hydrolyse de cet adduit qui constitue une voie d'accès stéréosélective aux acides (oxo-3 cyclopentyl)-2 propanoïques 68 fait l'objet de la deuxième partie de ce chapitre.

D - Conclusion.

La cycloaddition du N,N diéthylamino propyne sur la cyclopenténone et la carvone se différencie donc de celle que nous observons avec la p. quinone ou la p. quinone imine; dans ce dernier cas en effet, l'attaque de l'ynamine se porte soit sur le carbonyle soit sur la double liaison carbone-carbone.

Lorsqu'on s'adresse aux cyclénones, la réaction a lieu sur la double liaison carbone-carbone, mais elle ne peut conduire à des γ pyranes par hétérocyclisation (réaction que nous observons avec les cétones acycliques).

La cycloaddition n'est pas concertée avec les quinones puisque l'ion dipolaire intermédiaire s'aromatise, elle ne doit pas non plus être concertée avec la cyclopenténone, car la jonction trans prévue par les règles de Woodward et Hoffmann (53,54) est énergétiquement défavorisée par la tension du système bicyclohepténique (55). Le processus réactionnel est à rapprocher du mécanisme de la réaction du N,N diéthyl amino phényl acétylène sur la diphenyl cyclopropénone (27). Les résultats de Franck Neuman peuvent s'interpréter en effet, en admettant l'ouverture d'un dérivé bicyclo (2.1.0) penténique intermédiaire. La stabilité thermique des systèmes bicyclo (3.2.0) hepténique et (4.2.0) octénique de jonction cis prévue par les règles de Woodward et Hoffmann (53) permet par contre d'isoler aisément les adduits 65 et 66.

L'intérêt théorique de la cycloaddition des ynamines sur les cyclénones est doublé d'un intérêt synthétique puisqu'elle permet d'atteindre par une voie originale les dérivés bicyclohepténiques et octéniques. En effet, les dérivés bicyclohepténiques et octéniques décrits dans la littérature (50,52) sont engendrés par cycloaddition des dérivés acétyléniques sur les cyclénones, mais uniquement par voie photochimique (52) ou par cyclisation interne de cycloheptadiénène et de cyclooctadiénone en présence de photons (50).

De plus, l'hydrolyse du N,N diéthyl amino-7 méthyl-6 bicycloheptène-6 one-2 65 est hautement stéréosélective et son déroulement stéréochimique (voie 1 ou 2) dépend étroitement du pH de la solution. Nous étudions dans le paragraphe suivant l'intéressante stéréosélectivité de cette hydrolyse.

CHAPITRE IV - 2

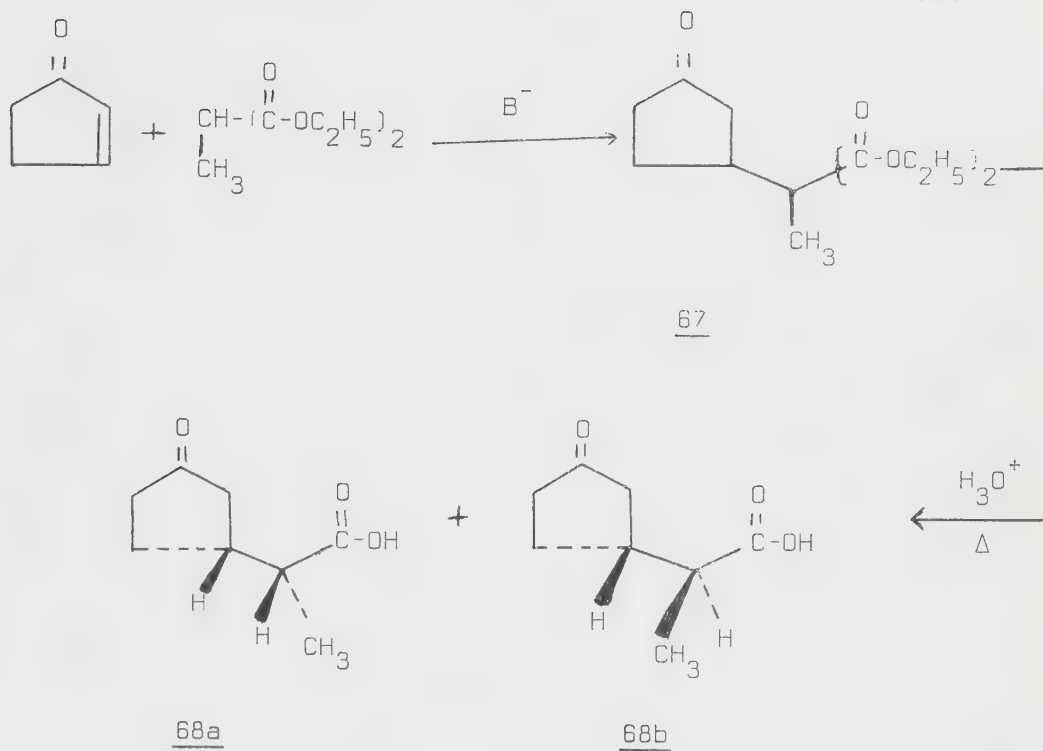
A - Introduction -

Nous avons observé (chapitre IV-1) que l'hydrolyse du N,N diéthyl amino-7 méthyl-6 bicyclo (3,2,0) heptène-6 one-2 conduite en présence d'un excès d'acide chlorhydrique à 10% engendre un seul céto-acide 68a (Rdt:60%) à partir duquel est préparé le céto-amide 69a (DN-2, 4BH F:154°), tandis qu'en milieu basique (NaOH 1/1000) elle donne lieu à un seul céto-amide 69b (Rdt:60%) (DN-2,4PH F:214°) diastéréoisomère du céto-amide 69a.

La comparaison de ces dérivés, avec des échantillons préparés par réaction de Michael entre le méthyl malonate d'éthyle et la cyclopenténone, et la synthèse par une voie univoque du céto-acide 69b permettent de contrôler leur identité et de leur attribuer les structures données au schéma VII.

B - Résultats.

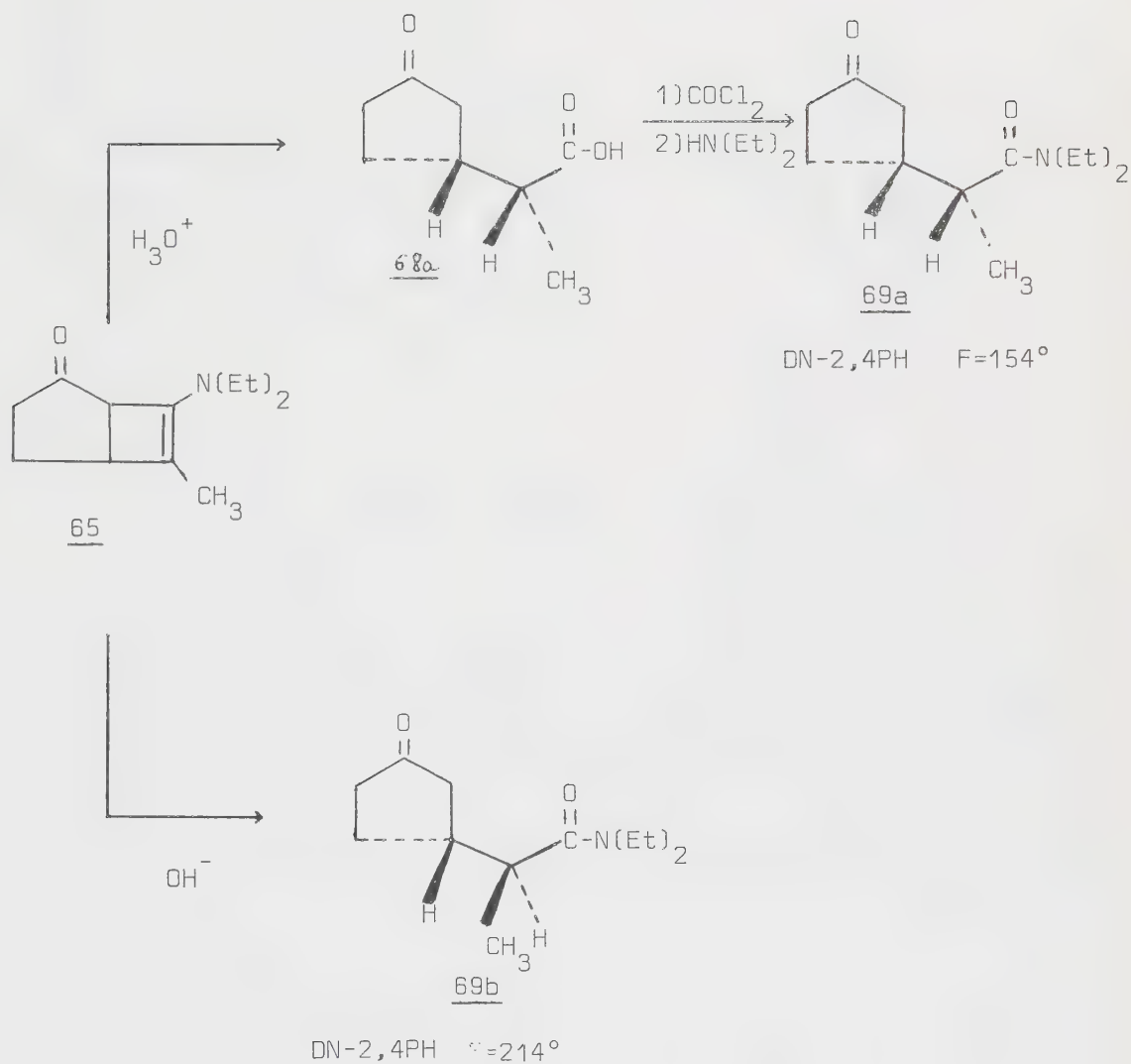
En effet, la réaction du méthyl malonate d'éthyle sur la cyclopenténone dans les conditions de la réaction de Michael, selon (56), engendre comme il est prévu, un mélange équimoléculaire des deux céto-acides diastéréoisomères 68a et 68b (RMN δ_{CH_3} = 1,24ppm et 1,25ppm J=8Hz (CDCl₃) qui conduisent par l'intermédiaire de leurs chlorures d'acide, au mélange des deux céto-amides correspondantes 69a et 69b à partir desquelles nous isolons deux dinitro 2-4 phényl hydrazone (DN-2,4PH de 69b F:214° et DN-2,4PH de 69a F:154°).



Par contre, le céto-acide 68a qui provient de l'hydrolyse acide (HCl 10%) de l'amino bicyclénone 65 a un spectre de masse identique à l'échantillon issu de la réaction de Michael mais un spectre de RMN ne présentant qu'un seul doublet (δ_{CH_3} 1,24 ppm $J=6\text{Hz}$ ($CDCl_3$)). La présence d'un seul isomère dans ce céto-acide est confirmée par passage au céto-amide 69a correspondant à partir duquel on isole une seule dinitro-2,4 phényl hydrazone ($F=154^\circ$).

D'autre part, le céto amide 69b, qui est engendré lors de l'hydrolyse de l'amino bicyclénone 65 par une solution aqueuse de soude (à 1/1000), a un spectre de masse identique à celui du céto-amide 69a préparé à partir du céto-acide 68a mais c'est son diastéréoisomère; on isole en effet une seule dinitro-2,4 phényl hydrazone ($F=214^\circ$).

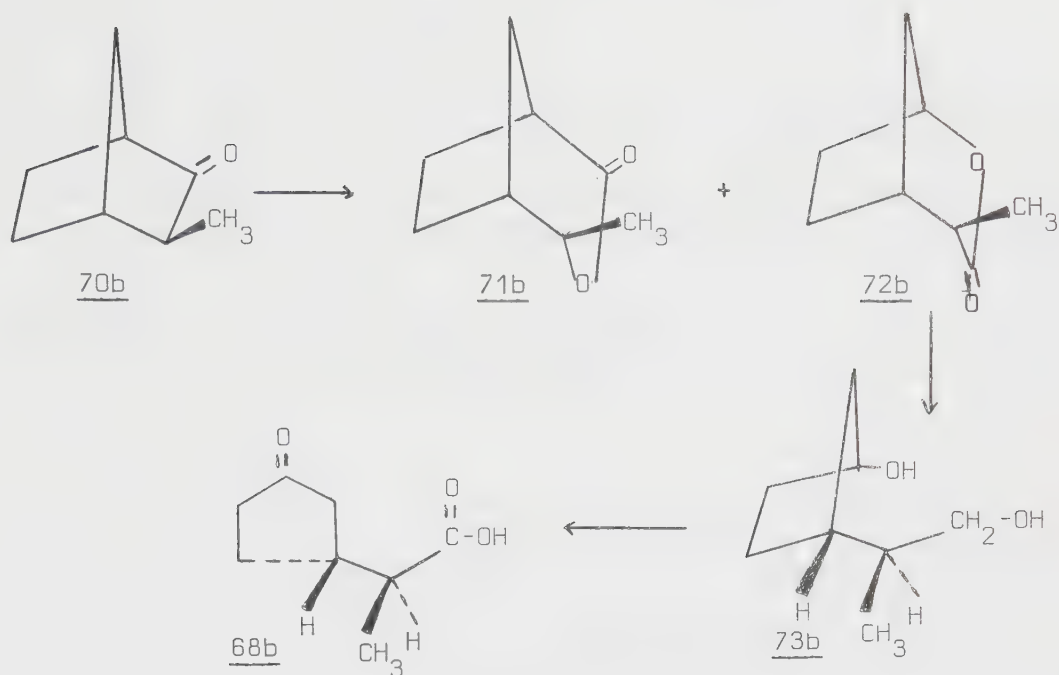
SCHEMA VII



C) Détermination de la stéréochimie des acides et amides (oxo-3 cyclopentyl)-2 propanoïque.

La stéréochimie des céto-acides 68a et 68b a été déterminée par la synthèse univoque du céto-acide 68b à partir de l'exo méthyl norcamphre 70b de structure connue (57). Cette synthèse est décrite dans le schéma VIII.

SCHEMA VIII



L'oxydation selon Bayer Villiger de l'exo méthyl norcamphre **70b** par l'acide para nitro per benzoïque (58) à ébullition du chlorure de méthylène conduit à un mélange équimoléculaire* des deux lactones **71b** et **72b** (56,59,60) avec un rendement global de 70%.

La lactone **72b** a été isolée pure par traitement du mélange avec une

* La réaction d'oxydation selon la méthode de Bayer Villiger se fait avec rétention de la configuration.(60). La nature du groupement qui migre au cours de la réaction d'oxydation selon Bayer Villiger dépend de facteurs tant électronique que stérique (56,59). Dans notre cas, les groupements qui peuvent migrer sont tous les deux tertiaires et l'attaque du peracide sur la cétone **70b** est gênée à la fois sur la face exo, par l'encombrement du méthyle, et sur la face endo par l'encombrement des méthylènes du cycle. Les deux intermédiaires hydroxy peresters qui résultent de ces attaques conduisent, par l'intermédiaire d'un état de transition chaise aux deux lactones **71b** et **72b**.

solution aqueuse de potasse (20%) à 0° et en 5 minutes. Ce traitement ouvre le cycle lactonique ^{*} de 71b mais laisse inchangée la lactone 72b (δ_{CH_3} 1,34ppm J=7,6 Hz, COCl_3), dont le carbonyle est le plus encombré et qui n'est pas isomérisé dans ces conditions. ^{**}

La réduction de la lactone 72b par l'hydrure double d'aluminium et de lithium engendre le cis (hydroxy-3 cyclopentyl)-2 propanol 73b (Rdt:90% bis phényl urethane F=140°) qui est oxydé par le réactif de Jones (61) en acide (oxo-3 cyclopentyl)-2 propanoïque 68b (RMN δ_{CH_3} = 1,25 ppm J=6Hz COCl_3).

Cet acide conduit, par l'intermédiaire de son chlorure d'acide, à 1'(oxo-3 cyclopentyl)-2 N,N diéthyl propanamide 69b (DN-2,4PH F=214°).

* Le (carboxy-3 cyclopentyl)-1 éthanol 76b a été lactonisé par distillation sous vide ($\text{Eb}_4=110^\circ$) en lactone 71b $n_D^{22} = 1,4789$ (RMN δ_{CH_3} 1,36 ppm J=6,4Hz, COCl_3).

** Lorsque cette lactone 72b est traitée par une solution aqueuse de potasse 20% en 12 heures à 20°, il y a par contre isomérisation puisque nous isolons quantitativement après acidification l'acide (hydroxy-3 cyclopentyl)-2 propanoïque 77b+a (a%=30%). En effet, l'oxydation du sel de potassium de l'hydroxy acide 77b+a par l'hypobromite de potassium (62) engendre un mélange (a%=30% RMN) de céto-acide 68b+a.

De plus, la lactonisation de l'hydroxy-acide 77b+a par le chloracétate de méthyle dans la pyridine (63) conduit à un mélange de 80% de lactones 72b+a (a%=30%) (RMN δ_{CH_3} 1,34ppm J=7,6Hz et 1,27ppm J=7,6Hz; COCl_3).

D - Interprétation des résultats.

La stéréosélectivité de l'hydrolyse de l'adduit 65 peut être rationalisée en supposant que l'énamine 65 est protonée préférentiellement sur la face la moins encombrée de la molécule et qu'elle conduit cinétiquement à l'ion immonium Ia.

L'ion immonium Ia peut s'équilibrer avec son isomère Ib, thermodynamiquement plus stable, par l'intermédiaire de l'énamine 65 ($\text{Ia} \rightleftharpoons \text{65} \rightleftharpoons \text{Ib}$).

1) en milieu acide, (solution aqueuse HCl 10%), la séquence ($\text{Ia} \rightarrow \text{IIa} \rightarrow \text{IIIa} \rightarrow \text{68a}$) qui conduit au céto-acide 68a est suffisamment plus rapide que les réactions ($\text{Ia} \rightarrow \text{65} \rightarrow \text{Ib}$) où ($\text{IIIa} \rightarrow \text{74b}$) pour que l'équilibration du groupement méthyle ne puisse avoir lieu.

L'hypothèse, selon laquelle l'hydrolyse aqueuse acide de l'aminobicyclénone 65 est cinétiquement contrôlée, est de plus confirmée par l'expérience suivante :

Si l'ion Ia a le temps de s'équilibrer, c'est-à-dire si l'adduit 65 est traité par un excès d'acide chlorhydrique sec dans l'éther pendant 30mn avant d'être hydrolysé par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique, la méthyl-6 bicyclo (3.2.0) heptane dione-2,7 74b (Rdt:30% RMN δ_{CH_3} 1,28ppm $J=7\text{cps CCl}_4$) peut être isolée avant sa coupure en acide (oxo-3 cyclopentyl)-2 propanoïque 68b exempt de son diastéréoisomère. Il est intéressant de noter que dans ces conditions, on obtient l'acide (méthyl-3 oxo-2 cyclobutyl)-3 propanoïque 75 avec un rendement de 45% tandis que dans les conditions de l'hydrolyse de la bicyclénone 65 avec HCl aqueux (10%) ce céto acide 75 n'est détecté (CPV) qu'avec un rendement de 2% à côté du céto-acide 68a.

2) en milieu basique l'épimérisation du groupement méthyle a lieu plus rapidement que la formation du produit d'ouverture.

Cette épimérisation doit vraisemblablement se faire par l'intermédiaire de l'énamine 65 ($\text{Ia} \rightleftharpoons \text{65} \rightleftharpoons \text{Ib}$); néanmoins, il n'est pas exclu qu'elle puisse avoir lieu au niveau des diones ($\text{IIIa} \rightleftharpoons \text{74b}$). La carbinol-amine IIa doit se former plus rapidement que Ib, mais Ib doit être plus rapidement

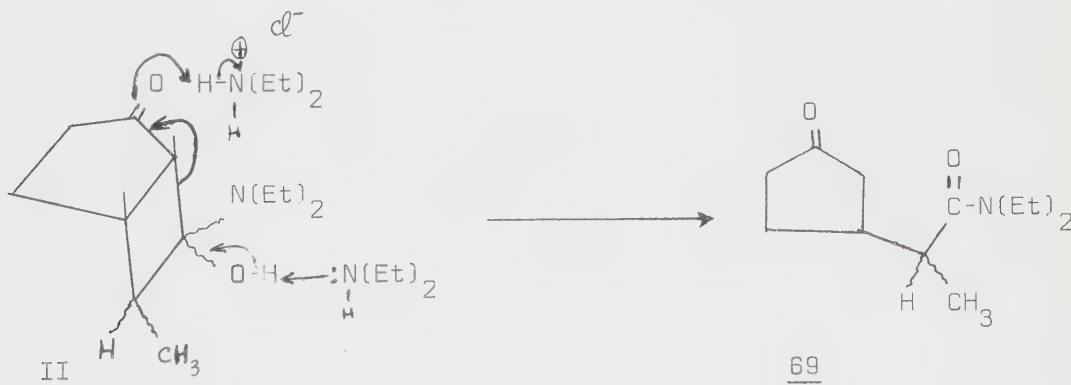
clivée en céto-amide (IIb $\rightarrow$ 69b) qu'elle ne revient à l'énamine 65 car l'hydrogène en α de l'ion immonium Ib est relativement peu accessible à l'attaque de la base.

Ceci n'est pas le cas de la carbinol amine IIa dont l'hydrogène exo, moins encombré, peut subir l'attaque de la base (IIa $\rightarrow$ 65).

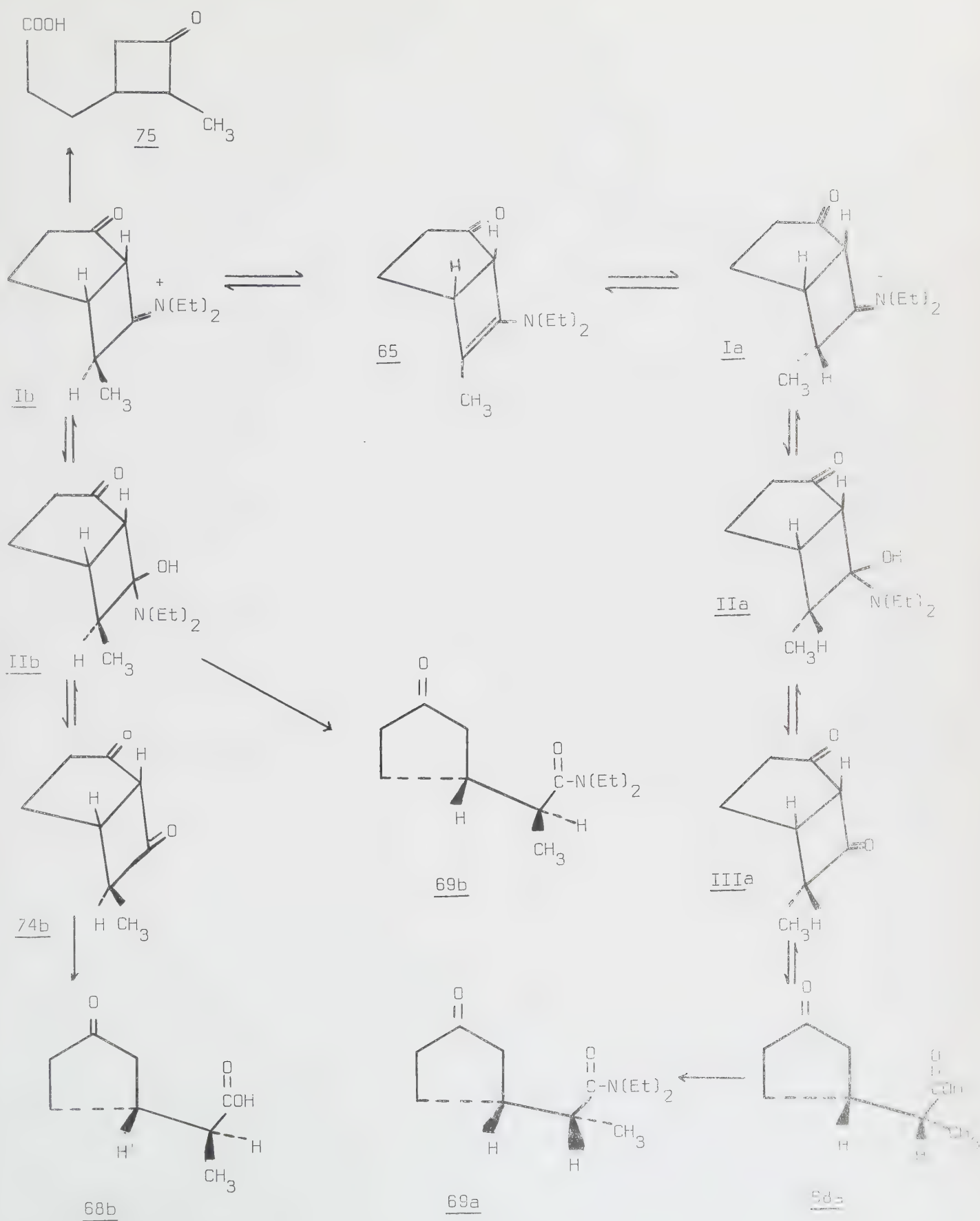
3) hydrolyse de l'adduit 65 en présence d'une quantité quatalytique de chlorhydrate de diéthyl amine:

Cette hydrolyse conduit à un mélange des deux céto amides 69b et 69a (rapport de stéréospécificité : 69b/69a = 70/30) puisqu'on isole une dinitro-2,4 phényl hydrazone ($F=214^\circ$) avec plus de 60% de rendement; mais que la RMN indique la présence de deux céto amides.

Le mécanisme est à rapprocher de celui précédemment décrit pour l'hydrolyse basique de 65 mais les vitesses d'ouverture des carbinol amines (IIb $\rightarrow$ 69b) et (IIa $\rightarrow$ 69a) sont d'autant plus rapides que les conditions où peut se manifester une catalyse bifonctionnelle acido basique sont ici réunies (65). La vitesse de la séquence (IIa $\rightarrow$ 69a) n'est plus alors négligeable par rapport à celle (IIa $\rightarrow$ 65); l'accélération de cette vitesse (II $\rightarrow$ 69) est responsable de la moins grande stéréospécificité de cette hydrolyse.



- Il est à noter que lorsque l'amino bicyclénone 65 est hydrolysée par l'eau (pH=7), le rapport de stéréospécificité (69b/69a) est environ 90/10.



Conclusion.

L'hydrolyse du N,N diéthyl amino-7 méthyl-6 bicyclo (3,2,0) heptène-6 one-2 conduit, selon le pH de la solution, a un céto acide (pH acide) ou a un céto amide (pH basique).

Cette hydrolyse est hautement stéréosélective. La synthèse par une voie univoque du céto acide 68b stéréochimiquement pur, nous a permis, d'une part de déterminer la stéréochimie des céto acides 68a et 68b et des céto amides qui en dérivent, d'autre part d'émettre l'hypothèse selon laquelle l'hydrolyse acide de l'amino bicyclénone 65 est cinétiquement contrôlée, tandis que l'hydrolyse basique est thermodynamiquement contrôlée.

Les céto acides 68 peuvent être préparés par réaction de Michael entre le méthyl malonate d'éthyle et la cyclopenténone, mais, dans ce cas, comme on peut le prévoir, nous obtenons un mélange équimoléculaire d'acides diastéréoisomères 68.

Notre réaction d'hydrolyse a donc sur la réaction de Michael l'avantage d'une grande stéréosélectivité qui peut être utile en synthèse.

PARTIE EXPERIMENTALE.

Synthèse de la cyclopenténone (64).

1) Dépolymérisation du dicyclopentadiène en cyclopentadiène.

Le cyclopentadiène est engendré par distillation du dicyclopentadiène (chauffage à 160-180°) sur une colonne à remplissage de 35 cm de haut avec prélèvement de goutte à goutte. Le cyclopentadiène ($Eb_{760} = 43^\circ$) est récupéré dans un récipient refroidi à -60° .

2) Synthèse du chloro cyclopentène.

198 g (3 M) de cyclopentadiène est soumis à l'action de l'acide chlorhydrique gazeux sec à -30° . L'addition est arrêtée lorsque 100g (2,7 M) d'acide chlorhydrique sont absorbés.

Le chloro-3 cyclopentène se présente sous forme d'un liquide jaune pâle qu'on conserve à -10° .

3) Préparation de la cyclopenténone.

On additionne en 3 heures 198g (2,7 M) de chloro-3 cyclopentène non distillé à une solution de 380g de bichromate de potassium dans 1,3 litre d'eau, la solution brunit.

L'addition terminée, on ajoute en une heure 350cc d'acide sulfurique à 50 % à la solution précédente maintenue à 0° puis on laisse revenir lentement à 20° .

La solution obtenue est extraite soigneusement à l'éther (relargage de la phase organique à l'aide de chlorure de sodium). La phase éthérée est séchée sur sulfate de magnésium (3 fois).

L'éther est distillée à la colonne de Widmer (20cm) et le résidu distillé avec une colonne à deux séries de pointes. On isole 120g de cyclopenténone brute $Eb_{11} = 46-50$.

Une redistillation sur une colonne à spirale (15cm) permet d'isoler 80g de cyclopenténone pure :

$$n_D^{23} = 1,4835 \quad Eb_{11} = 45^\circ - 47^\circ$$

rendement 32 % par rapport au cyclopentadiène.

Synthèse du N,N diéthyl amino-1 méthyl-6 bicyclo (3,2,0) heptène-6 one-5 65 par action du N,N diéthyl amino propyne sur la cyclopenténone.

On met à ébullition (80°) sous azote (0,1 M = 8g) de cyclopenténone fraîchement distillée et surtout préalablement bien séchée avec (0,09 M = 10g) de N,N diéthyl amino propyne dans 10cc d'acétonitrile (préalablement distillé sur anhydride phosphorique): la solution brunit rapidement. On voit en infra-rouge rapidement apparaître des bandes d'absorption à 1728cm^{-1} 1667cm^{-1} . Au bout d'une heure et demi, on additionne 2/100 mole de cyclopenténone et chauffe 15 minutes après quoi les solvants sont chassés sous vide à l'évaporateur rotatif. On distille ensuite sous azote rapidement sous 0,05 millimètre. On récupère dans le piège 3g de mélange cyclopenténone-ynamine et on obtient 15g de N,N diéthyl amino-1 méthyl-2 bicyclo (3,2,0) heptène-1 one-5 $Eb_{0,05} = 58-62^\circ$ $\rho = 83 \%$ $n_D^{26,2} = 1,4990$.

Une redistillation sur colonne Nester et Faust donne $Eb_{0,03} = 61^\circ$ $n_D^{26} = 1,4990$ $\rho = 70 \%$.

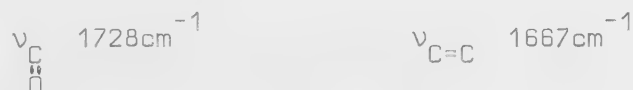
Le composé n'est pas homogène en CPV SE 30 5 % 170° et se présente sous forme d'un pic fin accompagné d'un pic large. Il nous semble que l'aminobicyclo hepténone se décompose dans ces conditions.

Analyse $C_{12}H_{19}ON$ $M = 193,29$

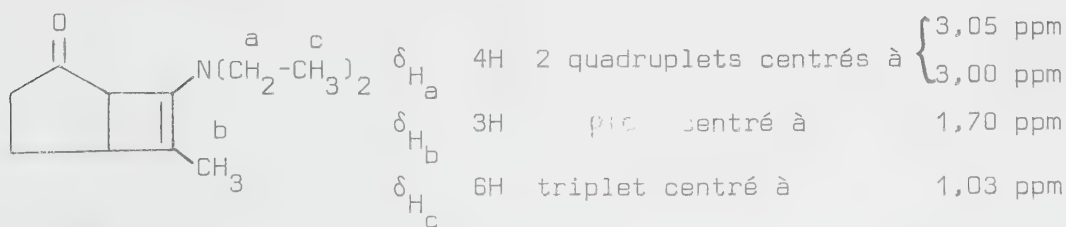
Calc. %	C	74,56	H	9,92	N	8,27
Tr. %		74,68		10,02		8,11

Caractéristiques physiques:

Spectre infra-rouge (pur)



Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4).



Spectre de masse.

m/e	%	ref.	m/e	%	ref.	m/e	%
193	100	M ⁺	121	28		79	25
178	30		111	60	*	77	28
164	30		96	90	{46c}	53	50
150	26		82	26			
136	55		81	26			

* "retro Diels Alder" decomposition; les pics (m/e=111) et (m/e=96) sont caractéristiques de l'ynamine 1a.

Synthèse de 66 par action du N,N diéthyl amino propyne sur la carvone.

7,51g (0,05 M) de carvone et 5,55g (0,05 M) sont mis à reflux dans 10cc d'acétonitrile (préalablement distillé sur anhydride phosphorique) pendant 24 heures sous azote. La bande attribuable à la C≡C de l'ynamine à 2220cm⁻¹ en infra-rouge a alors pratiquement disparu.

Le solvant est chassé à l'évaporateur rotatif puis on distille sous 0,09mm.

1 - Eb_{0,09} 40°-65° 3,7g contenant principalement de la carvone.

2 - Eb_{0,09} 85°-102° 5,1g composé d'addition.

La fraction 2 est redistillée. On obtient 4g 30% de composé d'addition

Eb_{0,05} = 86° n_D^{24,5} = 1,5020

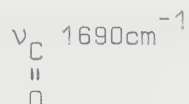
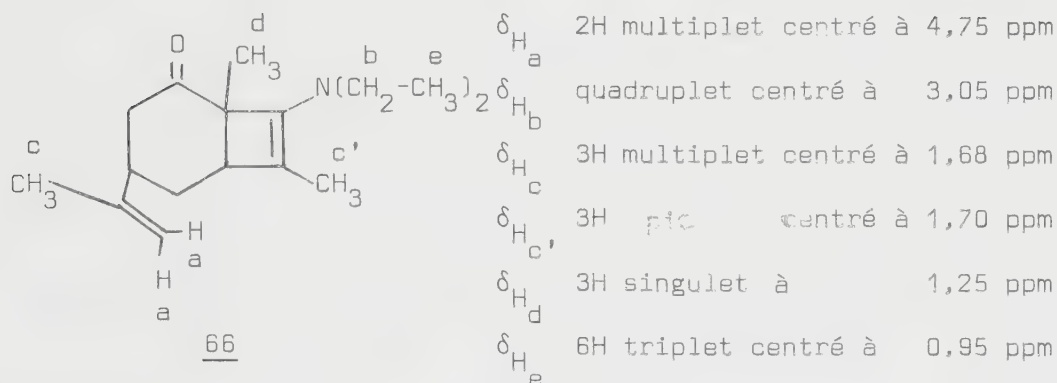
Rendement % à la carvone utilisée 67 %.

Analyse pour C₁₇H₂₇NO

Calc. %	C 78,10	H 10,41	N 5,36
Tr. %	77,78	10,40	5,20

Caractéristiques physiques.

Spectre infra rouge

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4)

Spectre de masse. (70 ev)

m/e	%		m/e	%
261	46	M^+	111 *	100
165	14		96	71
152	46			

Hydrolyse du N,N diéthyl amino-7 méthyl-6 bicyclo (3,2,0) heptène-6 one-2 65 par un excès d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10% en poids (solution 0,6 moles de bicyclohepténone par litre d'eau et 2,7 moles de HCl par litre d'eau). Synthèse de l'acide (oxo-3 cyclopentyl)-2 propanoïque 68 a.

Dans un dicol on met à agiter 44cc d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10% (0,12 M de HCl) et on additionne en un goutte à goutte rapide 5g (0,026 M) d' amino bicyclo hepténone 65 qui se dissout instantanément avec un fort dégagement de chaleur (à la fin de l'addition la température est de 38°). On laisse agiter 2h 1/2 puis on extrait plusieurs fois la phase aqueuse avec 10cc d'éther.

* "retro Diels Alder" decomposition, les pics m/e=111 et m/e=96 sont caractéristiques de l'ynamine 1a.

La phase aqueuse est ensuite extraite avec un mélange THF-éther. On récupère après séchage et chasse des solvants 350mg d'une huile qui est un mélange contenant en CPV (DEGS 10% H_3PO_4 2%), une très faible quantité d'acide (méthyl-3 oxo-2 cyclobutyl)-3 propanoïque 75 2% du rendement global et 7% du rendement global d'acide (oxo-3 cyclopentyl-1)-2 propanoïque 68a.

La phase étherée est traitée par une solution concentrée de bicarbonate de sodium.

La phase étherée est séchée puis après évaporation de l'éther on récupère 70mg = 2% d'(oxo-3 cyclopentyl)-2 N,N diéthyl propanamide 69.

La phase aqueuse basique est alors refroidie et acidifiée avec de l'acide chlorhydrique concentré on obtient ainsi 2,5g 63% d'acide (oxo-3 cyclopentyl)-2 propanoïque 68a.

Après une distillation sur une courte colonne, on obtient 60% d'acide $n_D^{25,4} = 1,4722$ qui cristallise avec le temps.

Analyse $C_8H_{12}O_3$

M = 156,184

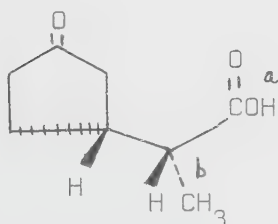
Calc. %	C 61,52	H 7,74
Tr. %	61,26	7,69

Caractéristiques physiques.

Spectre infra rouge (CCl_4)

ν_{OH} 3500-2500 cm^{-1}	ν_C 1750 cm^{-1}	ν_{C-O} 1710 cm^{-1}
	$\begin{array}{c} \\ O \end{array}$	$\begin{array}{c} \\ O \end{array}$

Spectre de résonance magnétique nucléaire ($COCl_3$).



Il présente en particulier:

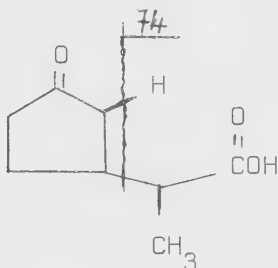
δ_{H_a}	1H singulet* à	10,5 ppm
δ_{H_b}	3H doublet centré à	1,24 ppm J = 6Hz

* mobile par dilution.

68a

Spectre de masse.

m/e	%	ref	m/e	%	ref	m/e	%	ref
156	3	M ⁺	~~74~~	18	(46k)	41	26	
99	14		69	10		39	13	
97	8		56	23				
83	100		55	38	(46j)			

68aSynthèse de 1' (oxo-3 cyclopentyl)-2 N,N diéthyl propanamide 69a.

On additionne lentement 5cc de dichlorure de l'acide oxalique dissout dans 16cc de benzène dans 1g (0,0064 M) d' (oxo-3 cyclopentyl-1)-2 propanoïque 68a (provenant de l'hydrolyse à l'acide chlorhydrique à 10% de l'adduit 65).

L'addition se fait en 40 minutes à température ambiante puis on laisse agiter 30 minutes après quoi on chasse le dichlorure de l'acide oxalique mis en excès ainsi que le benzène, à l'évaporateur rotatif. On additionne ensuite 20cc de benzène que l'on chasse de la même manière. Le résidu est dissout dans 20cc de benzène et on ajoute en 15 minutes 6cc de diéthyl amine dans 15cc de benzène, puis on filtre le chlorhydrate de diéthyl amine et on chasse les solvants. On isole 1,4g d'une huile que l'on chromatographie sur silice (élue à l'éther). On récupère 1,1g d'amide qui est chromatographiée sur alumine (10cc) élué à l'éther; on obtient 750mg 55% d'amide 69a
 $Eb_{0,05} = 85^{\circ}-87^{\circ}$ (DN 2,4 pH = 154 (éthanol) 1 seul produit).

Analyse $C_{12}H_{21}NO_2$ $M = 211$

Calc. %	C 68,20	H 10,05	N 6,63
Tr. %	68,48	10,33	6,74

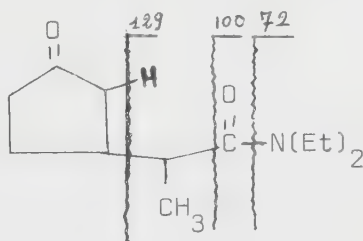
Caractéristiques physiques.

Spectre infra rouge (pur)



Spectre de masse (70ev).

m/e	%	ref	m/e	%	ref	m/e	%	ref
211	11	M ⁺	100	60	(46i)	55	50	46J
154	11		83	15		44	35	
129	100	(46i, 47)	72	50	(46i)	41	20	
114	15		58	85	(46i)	39	5	



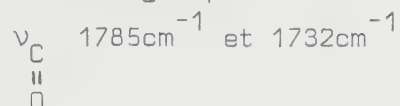
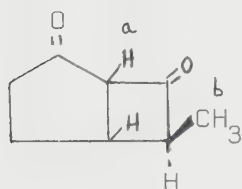
69a

Hydrolyse du N,N diéthyl amino-1 méthyl-2 bicyclo (3,2,0) heptène-6 one-2 en isolant l'ion ammonium préparé par action de l'acide chlorhydrique sec.

On fait barboter dans une solution de bicyclobutène 2,5g (1,2710⁻²M) dans l'éther sec et agité fortement, un courant rapide d'acide chlorhydrique sec pendant 5 minutes. On obtient d'abord des cristaux blancs qui conduisent à une huile. On agite sous azote 45 minutes, laissant l'équilibre ion ammonium-énamine se faire. Après quoi, on chasse l'éther à l'évaporateur rotatif ainsi qu'une partie de l'acide chlorhydrique très rapidement, on lave à l'éther l'huile (ion ammonium) puis hydrolyse très rapidement l'huile dans 3cc de solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10%. Il y a échauffement, on neutralise la solution extrêmement rapidement avec du carbonate de sodium hydraté puis, dès que le pH est basique, on extrait la phase aqueuse à l'éther et au benzène plusieurs fois. On décante et on chasse les solvants 800mg (30%) d'une huile légère brune qui est de la méthyl-6 bicyclo (3,2,0) heptane-2,7 dione 74b.

Caractéristiques physiques.

Spectre infra rouge (pur)

Spectre de résonance magnétique nucléaire [CDCl_3]

Il présente en particulier :

 δ_{H_a} 1H multiplet centré à 3,86 ppm δ_{H_b} 3H doublet centré à 1,28 ppm $J = 7\text{cps}$

Absence d'hydrogènes acides.

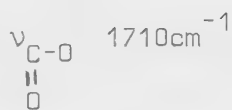
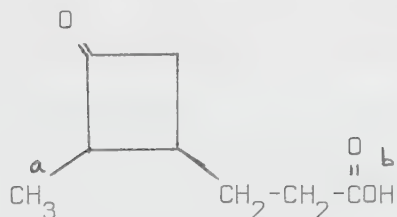
74b

La phase aqueuse précédente est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique à 90%. On extrait 3 fois à l'éther et 3 fois au benzène. On lave la phase organique, on la décante puis on chasse les solvants. On obtient 350mg d'une huile visqueuse blanche. Rendement 45% d'acide (méthyl-3 oxo-2 cyclobutyl-1)-3 propanoïque 75.

 $E_b_{0,04} = 109^\circ$ $n_D^{22} = 1,4642$ Analyse $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ $M = 156,184$

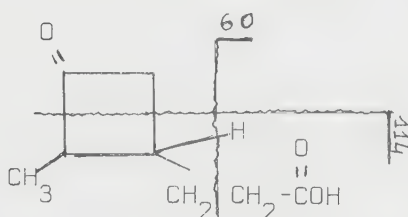
Calc. % C 61,52 H 7,74

Tr. % 61,77 7,86

Caractéristiques physiques.Spectre infra rouge (CCl_4)Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ_{H_a} 3H doublet à 1,17 ppm $J = 7\text{cps}$
massif complexe entre 1,5 et 3,2 ppm δ_{H_b} 1H singulet déplacé par dilution à 9,5ppm75

Spectre de masse (70 ev).

m/e	%	ref	m/e	%	ref	m/e	%
156	1	M ⁺	83	17		55	95
			73	17		43	17
128	12		68	70		42	17
114	54	(49)	60	37	(46k)	41	45
96	17	(46k)	56	100	(49)	39	40



L'addition du réactif de brady à l'acide (méthyl-2 oxo-3 cyclobutyl-1)-3 propionique fournit une dinitro 2-4 phényl hydrazone F = 86°.

Analyse C₁₄H₁₆N₄O₆

Calc. % N 16,66

Tr. % 16,73

Hydrolyse de la méthyl-6 bicyclo (3,2,0) heptane dione-2,7 74b.

Synthèse de l'acide (oxo-3 cyclopentyl)-2 propanoïque 68b.

Dans un erlenmeyer on hydrolyse 190mg ($1,46 \cdot 10^{-3}$ M) de méthyl-6 bicyclo (3,2,0) heptane dione-2,7 par 5 gouttes d'acide chlorhydrique à 10%: il y a échauffement; au bout de 10 minutes, on extrait la phase aqueuse à l'éther et au benzène (3 fois chacun), on décante, on chasse les solvants et on isole 170mg (75%) d'acide (oxo-3 cyclopentyl-1)-2 propanoïque 68b.

Caractéristiques physiques.

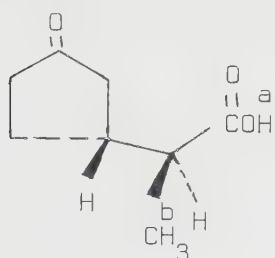
Spectre infra rouge (CCl₄)

ν_{OH} 3500-2500cm⁻¹

$\nu_{\begin{smallmatrix} C \\ || \\ O \end{smallmatrix}}$ 1750cm⁻¹

$\nu_{\begin{smallmatrix} C-O \\ || \\ O \end{smallmatrix}}$ 1710cm⁻¹

Spectre de résonance magnétique nucléaire (COCl_3)



Il présente en particulier :

δ H_a singulet* 10,2 ppm

δ H_b doublet à 1,25ppm $J = 6 \text{ Hz}$

* mobile par dilution.

68b

⁻²
SYNTHESE DE L' (OXO-3 CYCLOPENTYL-1) N,N DIETHYL PROPANAMIDE 69.

par hydrolyse du N,N diéthyl amino-7 méthyl-6 bicyclo (3,2,0) heptène-6 one-2 en présence d'une quantité catalytique de chlorhydrate de diéthyl amine.

1g ($5,2 \cdot 10^{-3}$ M) de N,N diéthyl amino-7 méthyl-6 bicyclo (3,2,0) heptène-6 one 2 sont agités avec 70mg de chlorhydrate de diéthyl amine et 800mg d'eau. On laisse agiter 1/2 heure, après quoi on extrait plusieurs fois la phase aqueuse à l'éther. On chasse les solvants.

L'infra rouge indique la présence d'une légère bande cyclobutanone à 1780cm^{-1} , à côté des bandes 1740cm^{-1} 1640cm^{-1} , attribuables à l' (oxo-3 cyclopentyl-1)-2 propanamide 69b+a.

En CPV (DEGS 10% H_3PO_4 2% on obtient 89% d'amide à (13); 11% d'acide (méthyl-3 oxo-2 cyclobutyl)-3 propionique à (17); CPV aérogaph A 90 P colonne DEGS 10% H_3PO_4 2% de 1,5 mètre = 1/4 pouce, four 210°).

On chromatographie sur colonne d'alumine (23g) élué à l'éther et on isole 60% 660mg d'amide pur qu'on distille.

$$\text{Eb}_{0,08} = 110^\circ \quad n_D^{25,3} = 1,4786$$

Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ M=211

Calc. %	C 68,20	H 10,05	N 6,63
Tr. %	68,40	10,19	6,72

Caractéristiques physiques.

Spectre infra rouge pur

$\nu_{\text{C=O}}$	1740cm^{-1}	$\nu_{\text{C-N}}^{\text{O}}$	1640cm^{-1}
--------------------	----------------------	-------------------------------	----------------------

Une dinitro 2-4 phényl hydrazone préparée par addition du céto-amide 530mg ($2,5 \cdot 10^{-3}$) à une solution de 0,495g ($2,5 \cdot 10^{-3}$ moles) de dinitro-2,4 phényl hydrazine dans 50cc d'éthanol avec 2 gouttes d'acide chlorhydrique concentré chauffé à 80° 10 minutes.

On chasse l'excès d'alcool, on récupère après cristallisation fractionnée (65% Rdt) $E = 214^\circ$. de dinitro-2,4 phényl hydrazone de l' (oxo-3 cyclopentyl)-2 N,N diéthyl propanamide 69b.

Analyse $C_{18}H_{25}N_2O_5$ $M = 391,420$

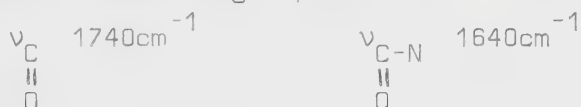
Calc. %	C 55,23	H 6,44	N 17,89
Tr. %	55,08	6,55	18,06

2 - par hydrolyse du N,N diéthyl amino-7 méthyl-6 bicyclo (3,2,0) heptène-6 one-2 pH = 7.

900mg d' amino bicyclohepténone 65 sont hydrolysés par 4 gouttes d'eau permutée (pH=7). Au bout de 15 minutes le pH de la solution est 9 et il reste du produit de départ. La réaction est complète en 30 minutes. (CPV 10% (méthyl-3 oxo-2 cyclobutyl)-3 propanoïque 75 et 90% d'(oxo-3 cyclopentyl)-2 N,N diéthyl propanamide 69b. On isole par chromatographie sur colonne d'alumine Merck élue à l'éther 600mg 56% d'(oxo-3 cyclopentyl)-2 N,N diéthyl propanamide 69b contenant environ 10% d'amide 69a.

Caractéristiques physiques.

Spectre infra rouge (pur)



3 - par hydrolyse du N,N diéthyl amino-7 méthyl-6 bicyclo (3,2,0) heptène-7 one-2 pH basique.

L' amino bicyclohepténone 65 est hydrolysé en milieu aqueux sodique (1/100). Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment.

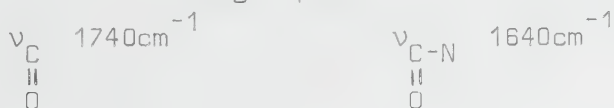
La CPV indique 15% de (méthyl-3 oxo-2 cyclobutyl)-3 propanoïque 75 et 85 % d'(oxo-3 cyclopentyl)-2 N,N diéthyl propanamide 69b.

Par chromatographie sur colonne on isole 600mg 56% d'(oxo-3 cyclopentyl)-2 N,N diéthyl propanamide 69b pure (dinitro-2,4 phényl hydrazone $F = 214^\circ$).

La présence d'un seul isomère a été confirmée par l'identité des spectres RMN de ce céto amide et de celui obtenu à partir de l'acide 68b, provenant de l'oxydation de Jones.voir page 153.

Caractéristiques physiques.

Spectre infra rouge (pur)



Synthèse de 1' (oxo-3 cyclopentyl, méthyl malonate de diéthyle 67
par action du méthyle malonate diéthylique sur la cyclopenténone en présence
d'éthylate de sodium.

On dissout 150mg de sodium dans 41cc d'alcool absolu distillé, puis on additionne [0,11 mole] 19,2g de méthyl malonate d'éthyle assez rapidement. On refroidit le tout à -10° puis additionne sous courant d'azote en 15 minutes [0,11 mole] 9,24g de cyclopenténone on laisse revenir 15 minutes à $+5^{\circ}$ puis additionne 1cc d'acide acétique.

On chasse alors l'alcool sous vide, on reprend par 60cc d'éther, puis on lave une fois avec 5cc d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et deux fois avec 5cc d'eau. On décante et on sèche sur sulfate de magnésium.

Après filtration on chasse des solvants à l'évaporateur rotatif. On obtient par distillation 18g de produit de condensation. (oxo-3 cyclopentyl-1) méthyl malonate de diéthyle 67.

$$Eb_{0,15} = 129-132^{\circ} \quad = 64\% \quad n_D^{28} = 1,4581$$

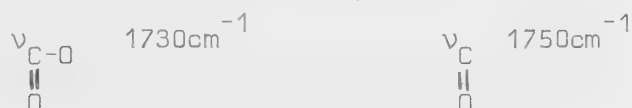
Une redistillation permet d'isoler 16g 60% de produit $Eb_{0,1} = 118^{\circ}$

Analyse $C_{13}H_{20}O_5$ $M = 256$
 -----13-20-5

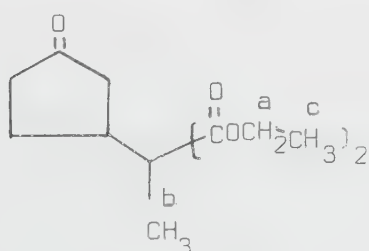
Calc. %	C	60,98	H	7,87
Tr. %		60,86		7,70

Caractéristiques physiques.

Spectre infra rouge (CCl_4)



Spectre de résonance magnétique nucléaire (CCl_4).



Il présente en particulier :

δ_{H_a}	4H quadruplet centré à	4,14 ppm $J_{ac}=7Hz$
δ_{H_b}	3H singulet à	1,36ppm
δ_{H_c}	6H triplet centré à	1,25 ppm $J_{ca}=7Hz$

Synthèse de l'acide (oxo-3 cyclopentyl)-2 propanoïque 68a+b par hydrolyse de l'(oxo-3 cyclopentyl-3) méthyl malonate de diéthyle 67.

10,5g de diester 67 et 40cc d'acide chlorhydrique à 10% + 2cc d'acide chlorhydrique concentré sont laissés à ébullition de l'alcool de telle sorte que l'éthanol soit éliminé au fur et à mesure de sa formation en 22 heures.

On chasse alors une partie de l'eau acide à l'évaporateur rotatif puis extrait la phase aqueuse plusieurs fois à l'éther. (Le céto acide obtenu est assez soluble dans l'eau).

La solution éthérée est extraite plusieurs fois par une solution saturée de bicarbonate et la phase aqueuse obtenue et acidifiée est extraite à l'éther. On récupère ainsi 4g = 62% d'oxo-3 cyclopentyl-1 propanoïque 68a+b diastéréoisomères.

Une distillation permet d'isoler le céto acide sous forme de deux diastéréoisomères $Eb_{0,1} = 120^{\circ}-123^{\circ}$ $n_D^{25,6} = 1,4758$.

Analyse $C_8H_{12}O_3$ $M = 156,184$

Calc. % C 61,52 H 7,74

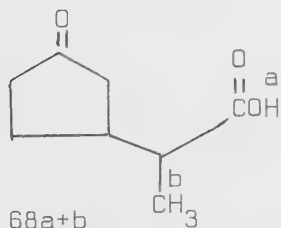
Tr. % 61,48 7,92

Caractéristiques physiques.

Spectre infra rouge (CCl_4)

ν_{OH} 3500-2500 cm^{-1} ν_C 1750 cm^{-1} ν_{C-O} 1710 cm^{-1}

Spectre de résonance magnétique nucléaire ($COCl_3$)



δ_{H_a} 1H singulet à 10,3 ppm
 δ_{H_b} 3H 2 doublets centrés à 1,24 et 1,25 ppm
 a/b = 50/50

Spectre de masse identique à celui de 68a.

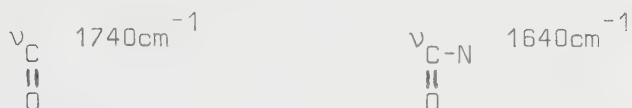
L'amide 69a+b a été préparé (selon le mode opératoire précédemment décrit) à partir de l'acide 68a+b avec 60% de rendement (oxo-3 cyclopentyl)-2 N,N diéthyl propanamide 69a+b.

Analyse $C_{12}H_{21}NO_2$ M = 211

Calc. %	C 68,20	H 10,05	N 6,63
Tr. %	67,79	9,70	6,86

Caractéristiques physiques.

Spectre infra rouge (pur)



Dinitro 2-4 phényl hydrazone de l'(oxo-3 cyclopentyl)-2 N,N diéthyl propanamide.

150mg ($7,1 \cdot 10^{-4}$ M) du mélange des amides 69a et 69b sont additionnés à une solution éthanolique du dinitro 2-4 phényl hydrazine 138mg ($7 \cdot 10^{-4}$ M) en présence de deux gouttes d'acide chlorhydrique concentré. On maintient l'ébullition 10 minutes, par cristallisation fractionnée dans l'éthanol; on isole 40% de dinitro 2-4 phényl hydrazone F = 214° (de l'amide thermodynamique 69b), et 30% de dinitro 2-4 phényl hydrazone F = 154° (de l'amide cinétique 69a).

Des recristallisations successives ne changent pas les points de fusion annoncés.

Synthèse de l'exo méthyl norcamphre 70b par méthylation du norcamphre (57).

L'amidure de sodium est préparé par addition de 10,5g (0,46 M) de sodium à 250cc d'ammoniac liquide. Il est nécessaire que l'addition de sodium soit lente (40 minutes) et que l'agitation soit vigoureuse pour que l'amidure soit le plus finement divisé possible.

On additionne ensuite 150cc d'éther sec et l'ammoniac est soigneusement chassé sous courant d'azote et à ébullition de l'éther pendant 30 minutes.

L'anion du norcamphre est fait en additionnant lentement 33g (0,3 M) de norcamphre dissout dans 100cc d'éther dans l'amidure de sodium en maintenant le reflux de l'éther 2 heures sous forte agitation.

Enfin, la méthylation du norcamphre est conduite par addition de l'anion du norcamphre dans 350g d'iodure de méthyle fraîchement distillé dans 150cc d'éther puis en maintenant la solution au reflux de l'éther pour 15 heures.

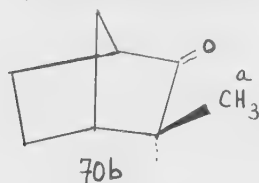
Après hydrolyse, extraction à l'éther et séchage de la phase étherée sur sulfate de magnésium. On distille $Eb_{14} = 69-71$ 27g de méthyl norcamphre (souillé de faible quantité de diméthyl norcamphre et de norcamphre; CPV SE 30 5% $1/8 \times 1,5$ m à 130° Aérograph 600 C). Après une redistillation à la colonne à bande tournante Nester Faust, on isole 19g 56% de méthyl norcamphre 70b pur en CPV.

Caractéristiques physiques.

Spectre infra rouge (pur)



Spectre de résonance magnétique nucléaire (COCl_3)



δ_{H_a} 3H doublet centré à 1,01 ppm $J = 7,8\text{Hz}$

Synthèse de la lactone de l'acide cis (hydroxy-3 cyclopentyl)-2 propanoïque 72b et de la lactone du cis (carboxy-3 cyclopentyl) éthanol 71b par oxydation de Bayer-Villiger du méthyl norcamphre 70b.

Dans un tricol de 250cc équipé d'un réfrigérant et d'une agitation vigoureuse on met en suspension 16g (0,09 M) d'acide para nitro per benzoïque, dans 150cc de chlorure de méthylène anhydre et fraîchement distillé.

On additionne, à 25° , 6,2g (0,05 M) de l'exo méthyl-2 norcamphre (un seul pic en CPV 800 C Aérograph à ionisation de flamme colonne SE 30 5% 125°) dans 30cc de chlorure de méthylène. On laisse agiter une demie heure, puis on met le contenu du tricol à ébullition de chlorure de méthylène.

L'avancement de la réaction est suivie en CPV (SE 30 5% 132° $PN_2=0,77$ Bar H_2 23ml/min - sur CPV 600 C Aérograph à ionisation de flamme).

Le pic du méthyl norcamphre (3'15") diminue lentement tandis qu'augmente un massif à double pic non différencié (9'30").

Au bout de 90 heures de réaction, on additionne 3,6g (0,02 M) et on laisse 30 heures avant d'additionner à nouveau 1,8g (0,01 M) d'acide p nitro per benzoïque. On laisse à ébullition 40 heures puis on arrête la réaction. On filtre l'acide nitro benzoïque en suspension, on le lave sur filtre avec un peu de chlorure de méthylène, puis le chlorure de méthylène est chassé sous vide. Le résidu (contenant en grande quantité de l'acide para nitro benzoïque et para nitro per benzoïque) est dissout dans 150cc d'éther et lavé vigoureusement et plusieurs fois avec une solution de thiosulfate N jusqu'à ce que le test à l'iodure de potassium indique l'absence de peroxyde dans la phase étherée.

La phase étherée est alors décantée et lavée vigoureusement jusqu'à pH basique stable avec une solution (de bicarbonate saturée 1 vol. et une solution saturée de chlorure de sodium 1 vol.).

Enfin, la phase étherée est lavée jusqu'à pH neutre avec une solution saturée de chlorure de sodium et décantée. On chasse l'éther à l'évaporateur rotatif, puis les traces d'eau par entraînement azéotropique au benzène (2 fois 150cc). On obtient 6g d'une huile jaune.

Un spectre de RMN indique la présence de 24% de méthyl norcamphre par rapport aux lactones formées (dosage par intégration comparée sur les méthyls).

La manipulation précédente de préparation des lactones est répétée sur la même quantité de méthyl norcamphre. On obtient ainsi un résidu global de 12g d'huile jaune que l'on distille avec une colonne à 2 rangées de pointes.

1	Eb _{0,3}	55°	1,45g de méthyl norcamphre pur
2	Eb _{0,3}	55°-67°	1,2g méthyl norcamphre 25% lactones 75%
3	Eb _{0,3}	67°-70°	8g de lactones pures <u>71b</u> + <u>72b</u>

Il reste un résidu solide 1g.

En spectre de RMN, le méthyl norcamphre pur récupéré dans la fraction 1 de la distillation est de l'exo de méthyl norcamphre: le méthyl sort en un seul doublet ($\text{COCl}_3 \delta \text{CH}_3$ 1,01 ppm) qui augmente lorsqu'on additionne de l'exo-méthyl norcamphre n'ayant pas participé à la réaction.

En RMN, la surface des pics attribués aux hydrogènes en α de l'oxygène des 2 lactones permet de calculer le pourcentage respectif en lactones isomères de position, il est de :

42% en lactone 72b lactone du cis (hydroxy-3 cyclopentyl-1) propanoïque (méthyl exo)

58% en lactone 71b lactone du cis (carboxy-3 cyclopentyl)-1 éthanol.

Le rendement en lactones par rapport au méthyl norcamphre entré en réaction est de 72% (72b 31% 71b 41%).

Le rendement global en lactone est de 64% au cours de la réaction.

8g du mélange précédent des deux lactones sont redistillés sur une colonne à 2 séries de pointes. On récupère ainsi $E_{b_{0,15}} = 56-58^\circ$ 7,1g de lactones $n_D^{23,4} = 1,4780$.

Analyse $C_8H_{12}O_2$

M = 140,18

Calc. %	C 68,54	H 8,63
Tr. %	69,04	9,01

Obtention de la lactone du cis de (1'hydroxy-3 cyclopentyl)-2 propanoïque 72b et du (carboxy-3 cyclopentyl)-1 éthanol 76b.

7g (0,05 M) de lactones isomères 71b + 72b sont additionnés goutte à goutte et à 0° à 15cc d'une solution aqueuse de potasse à 15% et agités durant 15 minutes vigoureusement.

On extrait la phase aqueuse trois fois avec 30cc d'éther. La phase étherée est extraite une fois avec 15cc de potasse à 15% et est conservée.

1) Obtention du (carboxy-3 cyclopentyl)-1 éthanol 76b

La phase aqueuse est acidifiée; des cristaux blancs apparaissent. On extrait 3 fois avec 150cc d'éther, on décante, on chasse l'éther puis on additionne 2 fois 200cc de benzène qu'on chasse à l'évaporateur rotatif (chasse azéotropique de l'eau). On obtient 3g de cristaux blancs (Rdt: 38%) $F = 106-108^\circ$ de (carboxy-3 cyclopentyl-1)-1 éthanol-1 76b.

100mg des cristaux F = 106-108° sont recristallisés dans un mélange acétate d'éthyle éther. On obtient 85mg de cristaux de (carboxy-3 cyclopentyl-1)-1 éthanol-1 76b. F = 113-114° (Kofler).

Analyse $C_8H_{14}O_3$ M = 158,200

Calc. % C 60,73 H 8,92

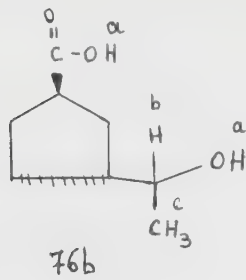
Tr. % 60,62 9,03

Caractéristiques physiques.

Spectre infra rouge (nujol)

ν_{OH} 3500-2600cm⁻¹ ν_C 1710cm⁻¹
 $\begin{array}{c} \parallel \\ O \end{array}$

Spectre de résonance magnétique nucléaire (COCl₃)



Il présente en particulier :

δ_{H_a}	2H singulet*	à 6,5 ppm
δ_{H_b}	1H multiplet centré à	3,58ppm
δ_{H_c}	3H doublet centré à	1,20ppm $J_{cb}=6,4Hz$

* mobile par dilution

Obtention de la lactone du cis (hydroxy-3 cyclopentyl) propanoïque 72b.

La phase étherée précédente est lavée jusqu'à pH neutre avec une solution de NaCl/H₂O. L'éther est évaporé et le résidu est traité pendant 15 minutes avec 10cc d'une solution aqueuse de potasse à 20%.

La phase aqueuse basique est extraite soigneusement à l'éther et au benzène. On évapore les solvants et on distille Eb_{0,15} = 57°; on isole 2,6g de la lactone de l'acide cis (hydroxy-3 cyclopentyl)-2 propanoïque 72b avec 33% de rendement.

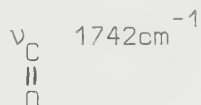
Analyse $C_8H_{12}O_2$ M = 140,184

Calc. % C 68,54 H 8,63

Tr. % 68,20 8,84

Caractéristiques physiques.

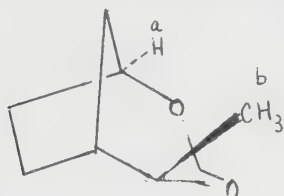
Spectre infra rouge (CCl_4)



Absorptions à 1465-1382-1374, 1220-1200-1180-1100-1000.

Ces absorptions diffèrent de celles observées dans le spectre IR de l'isomère 71b.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (COCl_3)



Il présente en particulier.

δ_{H_a} 1H multiplet centré à 4,83 ppm

δ_{H_b} 3H doublet centré à 1,34 ppm $J = 7,6\text{Hz}$

Lactonisation du (carboxy-3 cyclopentyl)-1 éthanol 76b . Synthèse de la lactone du cis (carboxy-3 cyclopentyl)-1 éthanol 71b.

500mg d'acide-alcool sont distillés lentement sous un vide de 4 à 6mm en 15 minutes. On récupère ainsi un liquide fluide $\text{Eb}_4 = 107-110^\circ$ de lactone pure 260mg = 52%.

En chauffant plus fort, on obtient $\text{Eb}_4 = 140-150^\circ$ 140mg de mélange de lactone (66%) et d'hydroxy acide (33%) de départ.

On chasse azéotropiquement par du benzène l'eau formée se trouvant dans les 260mg passant à $\text{Eb}_4 = 107/110$. Puis on distille $\text{Eb}_3 = 80^\circ$ $n_D^{22} = 1,4789$ avec un rendement de 50% en lactone du cis (carboxy-3 cyclopentyl)-1 éthanol-1 71b.

Analyse $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$

$M = 140,184$

Calc. % C 68,54 H 8,63

Tr. % 68,41 8,75

Caractéristiques physiques.

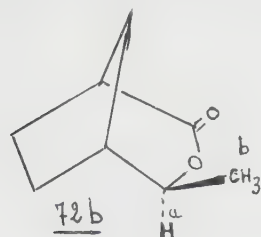
Spectre infra rouge



Autres absorptions à 1480-1380-1370-1355-1330-1420,

1105-1687-1060.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (COCl_3)



δ_{H_a} 1H quadruplet centré à 4,38 ppm
 δ_{H_b} 3H doublet centré à 1,36 ppm $J_{ab} = 6,4\text{Hz}$

Synthèse de 1,1'-hydroxy-1-cyclopentyl-1'-propanol 73b par réduction de la lactone de l'acide cis (hydroxy-3-cyclopentyl)-2-propanoïque 72b.

Dans un dicol maintenu à 0° par un bain eau-glace, on additionne lentement (10') sous azote, 3g (0,022 M) de lactone de l'acide (hydroxy-3-cyclopentyl-1)-2-propanoïque 72b dissout dans 40cc d'éther sec à une suspension de 1,5g d'hydruure d'aluminium lithium dans 40cc d'éther sec. L'agitation vigoureuse est maintenue pendant toute la durée de l'addition puis 24 heures à température ambiante.

L'hydrolyse se fait à -5° en additionnant lentement 1,5cc d'eau à la suspension précédente bien agitée, puis 1,5cc d'une solution aqueuse de soude à 15% enfin, 4,5cc d'eau. On filtre l'alumine formée et on extrait 3 fois l'alumine avec 20cc d'éther.

On lave la phase étherée avec 6cc de solution saturée de chlorure de sodium. On décante et on double le volume de la solution organique par adjonction d'une même quantité de benzène sec, puis on chasse les solvants à l'évaporateur rotatif.

On obtient ainsi 3g de diol brut.

Après distillation, on isole $E_{b_{0,04}} = 112^\circ$ 2,5g (83%) d'(hydroxy-1-cyclopentyl-3)-2-propanol 73b $n_D^{19} = 1,4855$.

Analyse $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$

$M = 144,208$

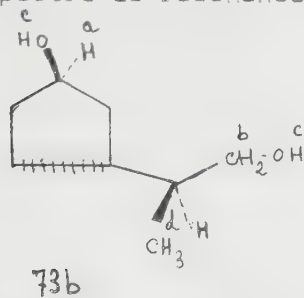
Calc. %	C	66,62	H	11,18
Tr. %		66,44		11,22

Caractéristiques physiques. (CCl_4)

Spectre infra rouge

ν_{OH} $3500-2800\text{cm}^{-1}$

Spectre de résonance magnétique nucléaire(COCl₃)



δ_{H_a}	1H multiplet centré à	4,26ppm
δ_{H_b}	2H 2 doublets centrés à	3,50ppm J=4,1Hz
δ_{H_c}	2H singulet*	2,60ppm
δ_{H_d}	3H doublet centré à	0,94ppm J=5,6Hz

*déplacé par dilution.

La biphenyl urethane du (cis hydroxy-3 cyclopentyl-1)-2 propanol-1 est obtenue par chauffage (100°) de 3 gouttes de diol dans 0,5cc de phényl isocyanate pendant 5 minutes; des cristaux apparaissent, on les lave 2 fois à l'hexane sur le filtre et on les recristallise 2 fois dans un mélange benzène/hexane. On isole des cristaux blancs de la bis phényl urethane du (cis hydroxy-1 cyclopentyl-3)-2 propanol-1 F = 140°.

Analyse C₂₂H₂₆N₂O₄

F = 140-140,5°

Calc. %	C 69,09	H 6,85	N 7,32
Tr. %	69,23	6,73	7,37

Synthèse de l'acide (oxo-3 cyclopentyl)-2 propanoïque 68b par oxydation de (1'hydroxy-3 cyclopentyl)-2 propanol-1 73b.

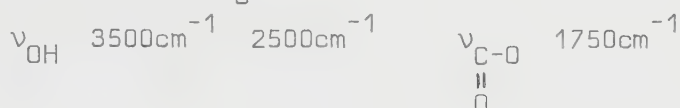
On additionne goutte à goutte en 4' 1,1cc (quantité théorique) de réactif de Jones (2,67g d'anhydride chromique, 2,3cc d'acide sulfurique concentré et eau pour avoir 10cc de solution). Dans une solution bien agitée de 288mg (0,002 mole) d'hydroxy-3cyclopentyl-1)-2 propanol-1 73b dans 40cc d'acétone (fraichement distillée sur permanganate).

Pendant l'addition du premier cc la solution de diol se colore rapidement en vert (Cr^{III}). On additionne 0,2cc de réactif de Jones, la solution reste colorée en orange, on agite 1/4 d'heure à 15° après quoi, on détruit la coloration orange avec quelques gouttes d'une solution de bisulfate de sodium. On dilue avec 25cc d'une solution d'eau saturée de chlorure de sodium et on extrait 6 fois la phase aqueuse avec 10cc d'éther, la phase organique est lavée avec de l'eau. On chasse les solvants (éther et acétone). On reprend l'huile faiblement colorée en jaune avec 10cc d'éther et on extrait la phase organique 3 fois avec 1,5cc de solution saturée en bicarbonate.

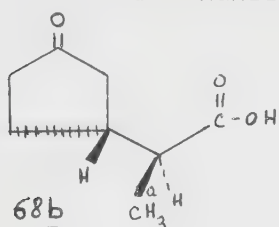
- la phase aqueuse est lavée 3 fois à l'éther.
- on acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré la phase aqueuse, on la sature de chlorure de sodium, puis on l'extraie à l'éther. On double le volume de la solution organique par adjonction de benzène sec, puis on chasse les solvants à l'évaporateur rotatif. On obtient ainsi 180mg (60%) d'acide (oxo-3 cyclopentyl-1)-2 propanoïque 68b.

Caractéristiques physiques.

Spectre infra rouge



Spectre de résonance magnétique nucléaire



δ_{H_a} 3H doublet centré à 1,25 ppm $J = 6\text{Hz}$

La phase étherée provenant du lavage au bicarbonate du brut d'oxydation est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium; on double son volume par addition de benzène sec, puis on chasse les solvants à l'évaporateur rotatif. On obtient 60mg (20%) de lactone du (cis hydroxy-3 cyclopentyl-1)-2 propanoïque 72b avec une petite quantité de diol de départ (inférieure à 20% des 60mg) n'ayant pas réagi.

La lactone a la même configuration que la lactone de départ (avant réduction); l'addition de lactone de départ à la RMN de la lactone provenant de l'oxydation du diol ne fait apparaître aucun pic nouveau.

Nous avons obtenu le N,N diéthyl amide de l'acide (oxo-3 cyclopentyl-1)-2 propanoïque 69b par la voie décrite précédemment (Rdt: 70%) (chlorure d'oxalyle puis N,N diéthylamine). La dinitro 2-4 phényl hydrazone fond $F = 214^\circ$ et le spectre RMN est en tout point identique à celui du céto amide 69b provenant de l'hydrolyse basique de l'adduit 65.

Oxydation de la lactone de 1'(hydroxy-3 cyclopentyl-1)-2 propanoïque par l'action du brome en présence de potasse.

1,4g (0,01 M) de lactone dissout dans 4cc de THF sont agités à 20° pendant 12 heures avec 1,5g de potasse dans 7,5cc d'eau; passé ce délai, on extrait la phase aqueuse à l'éther 3 fois, on chasse par un courant d'azote les solvants pouvant se trouver dans la phase aqueuse puis on additionne 4,4g de sulfate de magnésium hydraté dissout dans 3cc d'eau à 0°; puis on agite fortement et on ajoute goutte à goutte le brome (0,55cc) en 30 minutes à t 10°. On laisse 2 heures à 0° puis on laisse revenir (pH neutre) 12 heures. (Au bout de 3 heures, il reste 30% d'hydroxy acide non oxydé). On extrait à l'éther la phase aqueuse, on lave la phase éthérée au thiosulfate de sodium, on décante puis on ajoute du benzène. On chasse les solvants puis on distille $E_{b_{0,08}} = 128-131^{\circ}$ 1,2g d'acide (oxo-3 cyclopentyl-1)-2 propanoïque 68b+a isomérisé à 30%.

Spectre de résonance magnétique nucléaire.

δ_{CH} 2 doublets centrés à 1,24 et 1,25 ppm J=6Hz

Hydrolyse basique de la lactone de l'acide (hydroxy-3 cyclopentyl-1)-2 propanoïque 72b.

200mg de lactone 72b sont dissous dans 1,2cc de THF et on ajoute à 0° 300mg de potasse dans 1,2cc d'eau. On laisse revenir à température ambiante et on agite 12 heures à 20°. (En 3 heures, il reste encore de la lactone). On extrait la phase aqueuse basique à l'éther, puis on acidifie à 0°. Quand le pH est acide, on sature la phase aqueuse avec du sel et on l'extrait plusieurs fois à l'éther. On lave la phase organique à l'eau saturée de chlorure de sodium. On décante, on ajoute le benzène pur, on chasse les solvants à l'évaporateur rotatif. On obtient une huile qui a tendance à cristalliser d'(hydroxy-3 cyclopentyl-1)-2 propanoïque 77b+a (isomérisé).

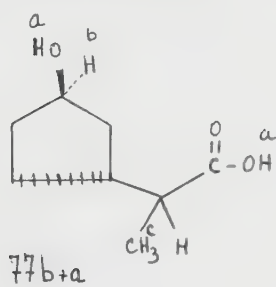
Caractéristiques physiques.

Spectre infra rouge (CHCl_3)

ν_{OH} 3500-2500 cm^{-1}

ν_{C} 1710 cm^{-1}
 $\parallel$
 O

Spectre de résonance magnétique nucléaire (COCl_3)



δ_{H_a}	2H singulet à	6,9 ppm
δ_{H_b}	1H multiplet centré à	4,3 ppm
δ_{H_c}	3H doublet centré à	1,15 ppm J=6Hz
mobile par dilution		

Lactonisation de 1'(hydroxy-3 cyclopentyl)-2 propanoïque.

On additionne lentement 1,2ml de chloracétate de méthyle dans 600mg d'hydroxy cyclopentyl-2 propanoïque solubilisé dans 20ml de pyridine sèche: on laisse revenir 15 heures à température ambiante.

On additionne à l'éther et on filtre les cristaux de chlorhydrate de pyridine. On chasse la pyridine sous vide. Le résidu est lavé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (10%) puis avec une solution de bicarbonate, enfin on extrait à l'éther la phase aqueuse.

Par distillation, on isole 350mg 60% de lactone de l'acide (hydroxy-3 cyclopentyl)-2 propanoïque.

Les deux isomères de lactone précédente sont présents. En effet, en RMN, on observe 2 méthyles en doublet.

(δ_{CH_3} 1,34 ppm J = 7,6 et 1,2 ppm J = 6Hz COCl_3).

BIBLIOGRAPHIE

- 1) a) Voir revue générale des éthers et thioéthers d'ynol, par JF Arens,
Advances in organic Chemistry - Vol 2 p.117.
b) T.L. Jacobs, R. Cramer et J.E.Hanson - J.Am.Chem. Soc., 64, 223, (1942).
- 2) a) F.Montanari - Gazz. Chim. Ital., 86, 735 (1956).
b) W.E. Parham et P.L. Strigert - 129th meeting ACS, Dallas, Texas, April 1956, J. Am. Chem. Soc., 78, 4783 (1956).
c) W.E. Truce, H.E. Hill et M.M. Boudakian - J. Am. Chem. Soc., 78, 2760 (1956).
d) J.F. Arens et T. Doornbos - Rec. Trav. Chem. Pays-Bas, 75, 481, (1956).
- 3) V. Wolf et Kowitz - Liebigs Annalen, 33, 628 (1960).
- 4) H.G. Viehe - Angew. Chem., 75, 638 (1963).
- 5) Y. Ismur et V.I. Ivanik - J. Gen. Chem. USSR, 33, 1653 (1963).
- 6) J.L. Dumont - CR Acad. Sciences Paris, 261, 1710 (1965).
- 7) H.G. Viehe - Revue d'ensemble, Ang. Chem. Int. Ed., 6, 767 (1967).
H.G. Viehe, S.I. Miller et J.I. Dickstem - Angew. Chem., 741 (1964).
H.G. Viehe et M. Reinstein - Angew. Chem., 736 (1964).
A.J. Hubert et H.G. Viehe - J. Chem. Soc., 228 (1968).
- 8) P. Montijn, E. Harryman et L. Brandsma - Rec. Trav. Chim., Pays-Bas, 83 1211 (1964).
- 9) a) J. Ficini et C. Barbara - Bull. Soc. Chim. 871 (1964).
b) J. Ficini et C. Barbara - Bull. Soc. Chim. 2787 (1964).
- 10) Enamines : synthèses, structure and reactions A.G. Cook. Ed. Marcel Dekker N. York. 10.016 (1969).
- 11) K.C. Brannock, R.D. Burpitt, V.W. Goodlett et J.G. Thweatt.
J. Org. Chem. 28, 1465 (1963).
- 12) H.G. Viehe, R. Fucks et M. Reinstein. Angew. Chem. Int. ed. 3 581 (1964).
- 13) J.D. Roberts - J. Chem. Soc. Special publication 12 111 (1958).
- 14) a) M. Stiles, U. Burckhardt et A. Haag, J. Org. Chem., 27, 4715 (1962).
b) M. Stiles et U. Burckhardt, J. Am. Chem. Soc. 86, 3396 (1964).
- 15) M.P. Cava et M.J. Mitchell. Cyclobutadiene and related compounds. p.180. Academic. Press. New York (1967).
- 16) E. Laffite et R. Lalande. Bull. Soc. Chim. Fr 531 (1955).
- 17) G. Cauquis et J. Rigaudy Ann. Chim. Paris. 6 N°9-10 1161 (1961).
- 18) Ramart Lucas, MJ Matti, T. Guilmart. Bull. Soc. Chim. Fr. 1215 (1948).

- 19) B.H. Klanderman J. Am. Chem. Soc. 87, 4649 (1965).
- 20) T.L. Eletcher, M.E. Taylor, W. Dahl. J. Org. Chem. 20, 1021 (1955).
- 21) C.K. Bradsher, W.J. Jackson. J. Am. Chem. Soc. 76 7341 (1954).
- 22) C.K. Bradsher, E.D. Little et D.J. Beavers, J. Am. Chem. Soc. 78, 2153 (1956).
- 23) J.V. Braun et G. Manz. Ann. 468 258 (1929).
- 24) E. Barnett et M.A. Matthews. Ber 59 567 (1926).
- 25) K.H. Meyer et Schlöner Lieb. Ann. 420, 132 (1920).
- 26) Heaney et I.T. Millar Org. Synthese 40, 105 (1960).
- 27) M. Franck Neuman - Tetrahedron letters 341 (1966).
- 28) R. Fucks, R. Buigle et M.G.Viehe, Angew. Chem. Int.ed. 5,585 (1966).
- 29) K.C. Brannock, R.D. Burpitt, H.E. Davis, H.S. Pridgen et J.G. Thweatt, J. Org. Chem. 29 2579 (1964).
- 30) G. Domaschke Chem. Ber.99, 930 (1966).
- 31) H.E. Zimmerman et L. Craft Tetrahedron Letters 2131 (1964).
- 32) D. Bryee - Smith, G.I. Fray et A. Gilbert Tetrahedron Letters 2137 (1964).
- 33) e. V. Brandowski Monatshefte chemie 9 133 (1888).
- 34) 1-4 cycloaddition reaction - Jan Hamer Ed. Academic Press New-York (1967).
- 35) I. Fleming, M.M. Karger J. Chem. Soc.226 (1967).
- 36) Opitz et Löschmann Angew. Chem. 72 523 (1960).
- 37) K.C. Brannock, A. Bell, R.D. Burpitt et C.A. Kelly. J. Org. Chem. 29 801, (1964).
- 38) J. Ficini, N. Lumbroso Bader, J. Pouliquen, Tetrahedron Letters 4139 (1963).
- 39)-S.M. Mc Elvain, G.R. Mc Kay Jr - J. Am. Chem. Soc. 77 5601 (1955).
 -R.Gompper, O. Christmann Chem. Ber 94 1784 (1961).
 -A.T. Balaban, G. Mihai, C.D. Nenitzescu Tetrahedron 18, 257 (1962).
 -S. Masamune, N.T. Castelluci - J. Am. Chem. Soc.84 2452 (1962).
 -J. Strating, J.H. Keijer, E. Molenaar, L.Brandsma, Angew. Chem. 74 464 (1962)
- 40) G. Stork, A. Brizzolara, M. Landesman, J. Smuskovicz et R. Terrell. J. Am. Chem. Soc. 85 207 (1963).
- 41) J.S. Dalby, G.W. Kenner et R.C. Sheppard. J. Chem. Soc. 4387 (1962).
- 42) Y.L. Gold-Farb et Y.B. Vol' Kenshtein CA.55 24712g (1961).
- 43) a) Ruzicka. Hel. Chem. Acta 153 (1919).
 b) C.K. Ingold J. Chem. Soc. 393 (1925).
- 44) K.C. Brannock, R.D. Burpitt, J.G. Thweatt. J. Org. Chem. 29 940 (1964).
- 45) W.C. Agosta, D.K. Herron. J. Org. Chem. 34 2784 (1969).

46) H. Budzikiewicz, C. Djerassi, D.H. Williams.

Mass spectrometry of organic compounds - Holden Day. 500.

Sansome Street San Francisco - Californie (1967).

a) id. chap.2-4 A p.12

b) id. chap.6-2 p.253-254

c) id.chap. 8-1 p.298

R.S. Gohlke et FW Mc. Lafferty Anal. Chem. 34 1281 (1962).

d) id. chap.4-1 p.175

d')id.chap. 4-1 p.181

e) id. chap.12-1 (I) p.436

f) id. chap.12-1 (III) p.436

g) id. chap.9-1 p.339-340

h) id. chap. p.18

i) id. chap.3-3 A p.134

j) id. chap.3-6 p.144

k) id. chap.5-1 p.214.

47) F.W. Mc.Lafferty Anal. Chem. 34 , 2, 1962.

DH N Williams, C. Beard, H. Budzikiewicz et G.Djerrassi. J. Am. Chem. Soc. 86 877 (1964).

48) F.W. Mc. Lafferty - Mass spectrometry of organic ions - Academic press (1963)

49) H. Audier, J.M. Conia, M. Fetizon et J. Goré. Bull. Soc. Chim. Fr 788 (1967).

50) G. Büchi, E.M. Burgess - J.Am. Chem. Soc.82 4333 (1960).

51) E.J. Corey, J.D. Bass, R. Le Mahieu, R.B. Nitra J. Am. Chem. Soc. 86 5570 (1964).

52) P.E. Eaton - Tetrahedron Letters 3695 (1964).

53) R.B.Woodward, R.Hoffmann J. Am. Chem. Soc. 87 395 (1965).

54) R.B.Woodward, R.Hoffmann - Angew Chem Int. ed.8 (1969).

55) R. Criegee, D. Seebach, R.E. Winter, B. Börretzen, M.A.Brune. Chem. Ber 98 2339 (1965).

56) J. Meinwald et E. Fraenklass J. Am. Chem. Soc. 82 5235 (1960).

57) E.J. Corey, R. Hartman et P.A. Vatakencherry. J. Am. Chem. Soc. 84 2611 (1962).

58) M. Vilkas Bull. Soc. Chim. Fr. 1401 (1959).

59) A. Rassat et G. Ourisson Bull. Soc. Chim. Fr. 1133 (1959).

R.R. Sauers et G.P. Ahearn J. Am. Chem. Soc. 82 2759 (1961).

60) R.B. Turner . J. Am. Chem. Soc. 72 878 (1950).

K. Mislow et J. Bremer J. Am. Chem. Soc. 75 2318 (1953).

J.A. Berson et S. Suzuki . J. Am. Chem. Soc. 81 4088 (1959).

- 61) A. Bowers, T.G. Hasall, E.R.H. Jones et AJ Lemin J. Chem. Soc. 2458 (1953).
- 62) R.R. Russell et C.A. Van der Werf - J. Am. Chem. Soc. 69 11 (1947).
- 63) Diassi et C.M. Dylion J. Am. Chem. Soc. 80 3746 (1958).
- 64))Alder et Flor - Chem. Ber 89 1732 (1956).
- 65) C.G. Swain, J.F. Brown Jr. J. Am. Chem. Soc. 74 2534 (1952).

Vu et approuvé

Paris, le 17 Mars 1970

Le Doyen de la Faculté des Sciences
de Paris

Marc ZAMANSKY

Vu

et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Robert MALLET

